

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Валмісар Н**

**(Valmisar Н)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* валсартан та гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 160 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:*

дозування 80/12,5 мг: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*покриття* Opadry Pink 03F84641: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк, барвник заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172);

дозування 160/12,5 мг: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*покриття* Opadry Brown 03F565001: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк, барвник заліза оксид червоний (Е 172);

дозування 160/25 мг: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*покриття* Opadry Brown 03F57311: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк, барвник заліза оксид червоний (Е 172), барвник заліза оксид жовтий (Е 172), барвник заліза оксид чорний (Е 172);

дозування 320/12,5 мг: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*покриття* Opadry Pink 03F540000: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк, барвник заліза оксид червоний (Е 172), барвник заліза оксид чорний (Е 172);

дозування 320/25 мг: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

покриття Opadry Yellow 03F82329: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, тальк, барвник заліза оксид жовтий (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*Валмісар Н 80 мг/12,5 мг:* двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою світло-оранжевого кольору, з тисненням «L16» з одного боку і гладкі з іншого боку;

*Валмісар Н 160 мг/12,5 мг:* двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою темно-червоного кольору, з тисненням «L17» з одного боку і гладкі з іншого боку;

*Валмісар Н 160 мг/25 мг:* двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою коричневого кольору, з тисненням «L18» з одного боку і гладкі з іншого боку;

*Валмісар Н 320 мг/12,5 мг:* двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з тисненням «L19» з одного боку і гладкі з іншого боку;

*Валмісар Н 320 мг/25 мг:* двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з тисненням «L20» з одного боку і гладкі з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ С09D А03.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Валсартан

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу  $AT_1$ , які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади  $AT_1$ -рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні  $AT_2$ -рецептори, що врівноважує ефект  $AT_1$ -рецепторів. Валсартан не має жодної часткової активності агоніста відносно  $AT_1$ -рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з  $AT_1$ -рецепторами, ніж із  $AT_2$ -рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при

лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ( $P < 0,05$ ).

У контрольованих клінічних дослідженнях частота кашлю у пацієнтів, які отримували комбінацію валсартану та гідрохлоротіазиду, становила 2,9 %.

Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення перорального застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається у межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається у межах 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні у ході тривалої терапії. Комбінація з гідрохлоротіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

Відміна валсартану не призводить до різкого підвищення артеріального тиску (синдром рикошету) або інших побічних ефектів.

Валсартан не впливає на рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози в сироватці крові або сечової кислоти у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків, і де відбувається пригнічення транспортування іонів Na і Cl. Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na Cl, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місце транспорту Cl. Як результат цього – екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, внаслідок чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном та альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану з застосуванням тіазидного діуретика.

*Фармакокінетика.*

### Валсартан/гідрохлоротіазид

Системна доступність гідрохлоротіазиду знижується приблизно на 30 % при супутньому застосуванні з валсартаном. Кінетика валсартану не зазнає значних змін при супутньому застосуванні з гідрохлоротіазидом. Така взаємодія не впливає на комбіноване застосування валсартану та гідрохлоротіазиду, оскільки чіткий гіпотензивний ефект комбінації перевищує ефект, досягнутий при монотерапії будь-якою з активних субстанцій або плацебо.

### Валсартан

*Абсорбція.* Після перорального прийому пікова концентрація валсартану у плазмі крові досягається через 2–4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Прийом їжі знижує вплив (що визначається за AUC) валсартану приблизно на 40 % та пікову концентрацію

у плазмі крові ( $C_{\max}$ ) приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після прийому концентрація валсартану у плазмі крові подібна як у разі прийому з їжею, так і у разі прийому натще. Таке зниження AUC, однак, не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.

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

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

*Виведення.* Валсартан демонструє кінетику мультиекспоненційного розпаду ( $t_{1/2\alpha}$  через <1 годину та  $t_{1/2\beta}$  через приблизно 9 годин). Валсартан виводиться здебільшого з калом (близько 83 % дози) та сечею (близько 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 (близько 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

### Гідрохлоротіазид

*Абсорбція.* Абсорбція гідрохлоротіазиду після перорального прийому відбувається швидко ( $t_{\max}$  близько 2 годин). Зростання середнього значення AUC є лінійним та пропорційним до дози у межах терапевтичного діапазону. Вплив прийому їжі на абсорбцію гідрохлоротіазиду незначний з клінічної точки зору. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 70 % після перорального прийому.

*Розподіл.* Очевидний об'єм розподілу становить 4-8 л/кг. Циркулюючий гідрохлоротіазид зв'язується з білками плазми крові (40-70 %), в основному з сироватковим альбуміном. Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах у кількості, що приблизно втричі перевищує рівень у плазмі крові.

*Виведення.* Гідрохлоротіазид виводиться в основному у незміненому вигляді. Період напіввиведення з плазми крові становить у середньому від 6 до 15 годин на стадії термінального виведення. Жодних змін у кінетиці гідрохлоротіазиду при повторному прийомі не відбувається, а накопичення мінімальне при прийомі 1 раз на добу. Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у вигляді незміненої сполуки з сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації та активного виведення у ниркові каналці.

### *Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів*

*Пацієнти літнього віку.* У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак він не був клінічно значущим. Обмежені дані дають змогу припустити, що у пацієнтів літнього віку, як здорових, так і тих, хто страждає на артеріальну гіпертензію, системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* Пацієнтам з кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв корекція

доза не потрібна.

Немає даних про застосування Валмісару Н пацієнтам із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться з організму при гемодіалізі. При нирковій недостатності середній піковий рівень у плазмі крові та значення AUC гідрохлоротіазиду збільшуються, а швидкість екскреції з сечею знижується. У пацієнтів з легкою та помірно нирковою недостатністю спостерігається збільшення значення AUC гідрохлоротіазиду в 3 рази. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю спостерігається збільшення значення AUC у 8 разів. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

*Порушення функції печінки.* Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабковираженими (n = 6) і помірно вираженими (n = 5) порушеннями функції печінки був у 2 рази більший, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки немає. Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлоротіазиду, і тому зниження його дози не потрібне.

### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71 533 випадки базальноклітинної карциноми (з них 1 430 833 осіб з контрольної групи) і 8 629 випадків плоскоклітинної карциноми (з них 172 462 особи з контрольної групи). Високе дозування гідрохлоротіазиду ( $\geq 50000$  мг кумулятивно) було пов'язане зі скоригованим співвідношенням ризиків (OR) 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) для базальноклітинної карциноми та 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) - для плоскоклітинної карциноми. Кумулятивна залежність доза-відповідь спостерігалася як при базальноклітинній карциномі, так і при плоскоклітинній карциномі. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ були зіставлені з 63,067 контрольними групами населення з використанням стратегії вибору ризику. Кумулятивна залежність доза-відповідь була продемонстрована зі скоригованим OR 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), збільшуючись до OR 3,9 (3,0-4,9) при застосуванні високої дози (~ 25000 мг) і OR 7,7 (5,7-10,5) при застосуванні найвищої дози (~ 100000 мг). Наприклад, сукупна доза 100000 мг відповідає щоденному застосуванню визначеної добової дози 25 мг протягом періоду більше 10 років.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

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

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших похідних сульфонамідів.
- Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаза.

- Анурія.
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом (I та II типу) або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Вагітність, планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Спадковий ангіоневротичний набряк або ангіоневротичний набряк під час попереднього застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) чи антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Взаємодії з комбінацією валсартану та гідрохлоротіазиду*

#### *Супутнє застосування не рекомендується*

##### *Літії*

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і тіазиду, в тому числі гідрохлоротіазиду, повідомляли про оборотне підвищення сироваткової концентрації літію та прояви токсичності. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо застосування такої комбінації необхідне, рекомендується проводити ретельний моніторинг рівнів літію у плазмі крові.

#### *Супутнє застосування, яке потребує особливої обережності*

##### *Інші антигіпертензивні препарати*

Препарат може посилити гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів (таких як гуанетидин, метилдопа, вазодилататори, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, прямі інгібітори реніну та інгібітори зворотного захоплення дофаміну).

##### *Пресорні аміни (наприклад норадреналін, адреналін)*

Вірогідне зниження реакції на пресорні аміни. Клінічна значущість цього ефекту достовірно невідома та недостатня для того, щоб виключити їх застосування.

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

НПЗП можуть послабити гіпотензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при їх супутньому застосуванні. Крім того, супутнє застосування валсартану/гідрохлоротіазиду 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.

У хворих літнього віку, пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові (у тому числі у тих,

хто отримує сечогінну терапію) або з дисфункцією нирок одночасне застосування НПЗП (або інгібіторів ЦОГ-2) з АРА II збільшує ризик погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Сумісне застосування цих препаратів вимагає обережності та моніторингу функції нирок.

#### Взаємодії, пов'язані з валсартаном

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

У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, необхідна обережність.

Це пов'язано з підвищеною частотою гіпотензії, втратою свідомості, гіперкаліємією та дисфункцією нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією. Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину або аліскірену. Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, лікування повинно проходити лише під наглядом спеціалістів і супроводжуватися моніторингом функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом (I та II типу), діабетичною нефропатією або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказане (див. розділ «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

#### Супутнє застосування не рекомендується

*Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки, сольові препарати для замісної терапії, що містять калій, та інші речовини, що можуть підвищувати рівень калію*

У разі необхідності застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном рекомендується моніторинг рівня калію у плазмі крові.

При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, лікарські засоби на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку гіперкаліємії. У таких випадках Валмісар Н слід застосовувати з обережністю та проводити моніторинг рівня калію.

#### 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 ході досліджень з валсартаном жодних клінічно значущих взаємодій не було виявлено при прийомі валсартану з будь-якою з нижчезазначених речовин: циметидин, варфарин, фурсемід,

дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін та глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть вступати у взаємодію з гідрохлоротіазидом (див. взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом).

### Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

#### Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

*Лікарські препарати, застосування яких пов'язано з втратою калію та гіпокаліємією*

Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду може посилитися при супутньому застосуванні калійуретичних діуретиків, кортикостероїдів, проносних засобів, адренкортикотропних гормонів АКГ, амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G, саліцилової кислоти та її похідних, антиаритмічних засобів.

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

*Лікарські засоби, здатні індукувати шлуночкову тахікардію типу «пірует»*

З огляду на ризик гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід з обережністю застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що можуть індукувати шлуночкову тахікардію типу «пірует», зокрема, з антиаритмічними засобами Ia та III класу, а також із деякими антипсихотичними засобами.

*Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію у сироватці крові*

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися при сумісному застосуванні з лікарськими засобами, такими як антидепресанти, антипсихотичні, протиепілептичні препарати тощо. Слід з обережністю призначати тривалий прийом цих препаратів.

*Лікарські препарати, які можуть спричиняти двонаправлену тахікардію (torsades de pointes)*

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

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю одночасно з лікарськими засобами, які можуть спричинити двонаправлену тахікардію (*torsades de pointes*).

*Глікозиди наперстянки*

Індукована тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія може виникнути як небажаний ефект, що сприяє розвитку серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Солі кальцію та вітамін D*

Прийом тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, у комбінації з вітаміном D або солями кальцію може спричинити зростання рівня кальцію в сироватці крові. Супутнє застосування тiazидних 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) внаслідок підвищення каналцевої реабсорбції кальцію.

### *Антидіабетичні лікарські препарати (пероральні препарати та інсулін)*

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

Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик лактоцидозу, спричиненого вірогідною функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з прийомом гідрохлоротіазиду.

### *Бета-блокатори та діазоксид*

Супутнє застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами може підвищити ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

### *Лікарські препарати, що застосовуються при лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)*

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

### *Антихолінергічні препарати та інші лікарські засоби, що впливають на перистальтику шлунка*

Біодоступність тiazидних діуретиків може зрости при прийомі антихолінергічних препаратів (наприклад атропіну, біперидену), зокрема внаслідок зниження перистальтики шлунка та швидкості випорожнення шлунка. У свою чергу очікується, що прокінетичні лікарські засоби, наприклад цисаприд, можуть зменшити біодоступність тiazидних діуретиків.

### *Амантадин*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, збільшують ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

### *Іонообмінні смоли*

Абсорбція тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, порушується при супутньому прийомі холестираміну або колестиполу.

Це може призвести до субтерапевтичного ефекту тiazидних діуретиків. Щоб мінімізувати взаємодію, слід застосовувати гідрохлоротіазид принаймні за 4 години до або ж через 4-6 годин після прийому смол.

*Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат)*

Тіазиди можуть зменшити виведення нирками цитотоксичних препаратів та потенціювати їх мієлосупресивний ефект.

*Недеполяризувальні релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють дію релаксантів скелетних м'язів, таких як похідні кураре.

*Циклоспорин*

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

*Алкоголь, анестетики та седативні препарати*

У разі одночасного застосування тіазидних діуретиків з препаратами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, за рахунок зниження активності симпатичної центральної нервової системи або прямої судинорозширювальної дії), можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

*Метилдопа*

Є повідомлення про випадки гемолітичної анемії, яка виникала при супутньому прийомі гідрохлоротіазиду та метилдопи.

*Карбамазепін*

У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинути гіпонатріємія. Таких пацієнтів слід повідомити про можливість гіпонатріємічної реакції і спостерігати належним чином за їхнім станом.

*Контрастні речовини, що містять йод*

У разі спричиненої діуретиком дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препарату, що містить йод. Слід провести адекватне поповнення втрати рідини у пацієнта перед застосуванням.

### **Особливості застосування.**

*Зміни балансу електролітів сироватки крові*

*Калій*

Тіазидні діуретики можуть спричиняти гіпокаліємію або ускладнювати вже наявну гіпокаліємію.

Рекомендується корекція гіпокаліємії перед початком терапії тіазидами. Сумісна гіпомагніємія може спричиняти гіпокаліємію, більш складну для корекції.

Оскільки Валмісар Н містить антагоніст рецепторів ангіотензину II, слід дотримуватись

обережності при сумісному застосуванні Валмісару Н із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин). Повідомляли про випадки гіпокаліємії під час лікування тiazидними діуретиками. Рекомендується регулярно перевіряти вміст калію та магнію в сироватці крові у пацієнтів зі станами, що включають посилену втрату калію. У всіх пацієнтів, які застосовують тiazидні діуретики, необхідно перевіряти баланс електролітів.

#### *Пацієнти з дефіцитом натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК)*

Лікування тiazидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії або із загостренням вже наявної гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Це може супроводжуватися неврологічними симптомами (блювання, сплутаність свідомості, апатія). Тiazидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Регулярно слід контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

Тiazиди посилюють виведення магнію з сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії.

У пацієнтів із вираженим дефіцитом натрію та/або об'єму циркулюючої крові 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 об'єму циркулюючої крові.

У разі гіпотензії пацієнта слід перевести у лежаче положення і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію сольового розчину. Лікування можна продовжувати одразу ж після стабілізації артеріального тиску.

#### Кальцій

Тiazидні діуретики зменшують екскрецію кальцію в сечі та можуть спричинити підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Тiazидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіперкальціємії або лікування станів, що її спричиняють. Регулярно слід контролювати концентрацію кальцію в сироватці крові.

#### *Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю з застійними явищами або з іншими станами зі стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

У пацієнтів, функція нирок яких головним чином залежить від активності РААС (наприклад, пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування засобами, які діють на РААС, може спричинити олігурію та/або прогресуючу азотемію, рідко – з гострою нирковою недостатністю. Застосування Валмісару Н хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано.

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосування Валмісару Н також може бути пов'язано з порушенням функції нирок, препарат не слід застосовувати таким пацієнтам.

#### *Стеноз ниркової артерії*

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

### *Первинний гіперальдостеронізм*

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

### *Стеноз аорти мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія*

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, слід бути особливо обережними пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана, або з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією (ГОКМ).

### *Ангіоневротичний набряк кишечника*

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечника у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, у тому числі валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечника, застосування цього лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

### *Порушення функції нирок*

Регулювання дози не потрібно для пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв).

Потрібно з обережністю застосовувати Валмісар Н при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок. Вони неефективні як монотерапія при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв), але їх можна застосовувати з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть пацієнтам з кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $< 60$  мл/хв) супутнє застосування препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину, у тому числі Валмісар Н або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, з аліскіреном протипоказане.

Немає досвіду застосування валсартану хворим з кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $< 10$  мл/хв) або пацієнтам, які проходять діаліз.

### *Трансплантація нирки*

На даний час немає даних щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

### *Порушення функції печінки*

Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів з порушеннями функції печінки. Пацієнтам з незначними або помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду.

Тіазиди можуть спричиняти дисбаланс електролітів, печінкову енцефалопатію та гепаторенальний синдром. Таким чином, Валмісар Н слід призначати таким пацієнтам лише

після вивчення співвідношення ризику і користі та моніторингу клінічних та лабораторних показників. Валмісар Н протипоказаний пацієнтам з біліарним цирозом або холестаазом.

### *Системний червоний вовчак*

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

### *Інші метаболічні розлади*

Тіазидні діуретики можуть вплинути на переносимість глюкози та підвищити рівні холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти в сироватці крові, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому Валмісар Н не рекомендується застосовувати пацієнтам з гіперурикемією та/або подагрою. Діабетикам може бути потрібне коригування дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів.

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

### *Фоточутливість*

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

### *Вагітність*

У період вагітності не слід розпочинати застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо тільки продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається необхідним, пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При виявленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити, і, при необхідності, розпочати альтернативну терапію.

### *Загальні розлади*

Слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II а анамнезі. Реакції гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш імовірні у пацієнтів з алергією та астмою.

### *Ангіоневротичний набряк*

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) спостерігалось 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 ангіотензину II, включаючи інгібітори АПФ. При розвитку набряку Квінке лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування препарату.

## *Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома*

Застосування гідрохлоротіазиду, сульфонамідів було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції, яка може призвести до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. До симптомів належать гостре зниження гостроти зору або біль в очах, які, як правило, виникають протягом періоду від кількох годин на тиждень після введення препарату. Відсутність лікування гострої закритокутової глаукоми може призвести до остаточної втрати зору.

Лікування гідрохлоротіазидом слід припинити якомога швидше. Може бути потрібна термінова медична або хірургічна допомога. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії до сульфонамідів або пеніциліну.

## *Пацієнти із серцевою недостатністю, попереднім інфарктом міокарда*

У пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з серйозною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину може бути пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, а в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та летальним наслідком. Оцінка стану пацієнтів із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

## *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

Підвищений ризик НМРШ (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на данському національному реєстрі раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик НМРШ. Рекомендовано регулярно перевіряти шкіру таких пацієнтів на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі зміни шкіри. Можливі профілактичні заходи з метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри, такі як обмеження впливу сонячних променів і ультрафіолетових променів, при впливі сонячного світла – використання адекватного захисту. Підозрілі ураження шкіри слід негайно вивчити, включаючи проведення гістологічних досліджень, біопсій. Застосування гідрохлоротіазиду також має бути переглянute у пацієнтів, які перенесли НМРШ.

## *Фертильність*

Немає інформації про вплив валсартану на фертильність людини. Дослідження на щурах не показали будь-якого впливу валсартану на фертильність.

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові. Гідрохлоротіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

## *Гостра респіраторна токсичність*

Є повідомлення про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому

гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, гарячку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, лікарський засіб слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

### Валсартан

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II та III триместрів спричиняє у людей фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо антагоністи рецепторів ангіотензину II застосували з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю нирок та черепа.

Немовлята, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, потребують ретельного спостереження щодо гіпотензії.

### Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності є обмеженим, особливо протягом I триместру. Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічних механізмів дії гідрохлоротіазиду передбачається, що його застосування протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і спричинити у плода та новонародженого такі ефекти як жовтяниця, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенія.

Лікар, який призначає препарат, що діє на РААС, повинен інформувати жінку про потенційні ризики у період вагітності.

З огляду на механізм дії антагоністів рецепторів ангіотензину II, ризик ембріональних захворювань та захворювань плода не може бути виключений. Згідно з ретроспективними даними, застосування інгібіторів АПФ у I триместрі пов'язане з потенційним ризиком вроджених дефектів. Крім того, були зареєстровані ураження у плода та летальний наслідок у зв'язку з застосуванням протягом II та III триместру препаратів, які безпосередньо впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). У людей фетальна ниркова перфузія, яка залежить від розвитку РААС, починається протягом II триместру. Таким чином ризик, пов'язаний із лікуванням валсартаном, вищий протягом II та III триместру. Були повідомлення про спонтанні аборти, олігогідрамніон та дисфункцію нирок у новонароджених, коли вагітні жінки випадково приймали валсартан.

Новонароджених, які піддавалися впливу препарату внутрішньоутробно, слід ретельно

обстежувати щодо наявності достатньої кількості сечі, гіперкаліємії та показників артеріального тиску. Якщо необхідно, вжити відповідних медичних заходів (наприклад провести регідrataцію), щоб видалити препарат з кровообігу.

Внутрішньоматкова дія тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може спричинити жовтяницю або тромбоцитопенію у плода та новонародженого або інші побічні реакції, які спостерігалися у дорослих.

#### *Період годування груддю*

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

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та роботу з іншими механізмами не проводили. Слід мати на увазі, що під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами можливе виникнення запаморочення або слабкості.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікарський засіб Валмісар Н можна приймати з їжею або без неї, запиваючи водою.

Рекомендована доза Валмісару Н – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3–4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/12,5 мг на добу. Таблетки 160 мг/25 мг слід призначати пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 160 мг/12,5 мг. Якщо і далі при застосуванні таблеток 160 мг/25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/12,5 мг. Таблетки 320 мг/25 мг призначати пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 320 мг/12,5 мг.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг.

У разі відсутності ефекту від лікування Валмісаром Н після 8 тижнів необхідно розглянути застосування додаткового або альтернативного лікарського засобу.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 2-4 тижнів. Для деяких пацієнтів може знадобитися 4-8 тижнів лікування. Це слід брати до уваги під час титрування дози.

*Застосування пацієнтам літнього віку (понад 65 років)*

Валмісар Н можна застосовувати пацієнтам будь-якого віку.

### *Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю*

Для пацієнтів з нирковою недостатністю може бути необхідним зниження дози. У зв'язку з тим, що Валмісар Н містить гідрохлоротіазид, він протипоказаний пацієнтам з анурією, а у разі застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) потрібна особлива обережність.

Немає даних щодо застосування валсартану пацієнтам з кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) та пацієнтам, яким застосовують діаліз.

### *Печінкова недостатність*

Для пацієнтів з печінковою недостатністю може бути необхідним зниження дози. У зв'язку з тим, що Валмісар Н містить гідрохлоротіазид, його необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою недостатністю. У зв'язку з тим, що Валмісар Н містить валсартан, він протипоказаний пацієнтам з біліарним цирозом або холестазом.

Доза валсартану для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу не повинна перевищувати 80 мг.

### *Діти.*

Препарат Валмісар Н не рекомендується для застосування дітям у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

### ***Передозування.***

#### *Симптоми*

Внаслідок передозування може розвинути виражена артеріальна гіпотензія, що може призвести до пригнічення свідомості, судинного колапсу та/або шоку. Крім того, передозування гідрохлоротіазидом може призвести до виникнення таких ознак і симптомів як нудота, сонливість, гіповолемія та порушення балансу електролітів, що супроводжується серцевими аритміями і м'язовими спазмами. Найхарактернішими ознаками передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

#### *Лікування*

У всіх випадках передозування потрібно вжити загальних підтримувальних заходів, зокрема проводити моніторинг стану пацієнта та заходи для стабілізації серцево-судинної функції.

Терапевтичні заходи залежать від часу прийому та типу і тяжкості симптомів; першорядне

значення має стабілізація кровообігу.

Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання. Якщо після застосування препарату пройшов тривалий час, необхідно дати пацієнту достатню кількість активованого вугілля.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи, також слід невідкладно забезпечити відновлення водно-сольового балансу шляхом внутрішньовенного введення ізотонічного сольового розчину. Валсартан не можна вивести з організму за допомогою гемодіалізу через його зв'язування з білками плазми крові, але для виведення з організму гідрохлоротіазиду гемодіаліз є ефективним.

### **Побічні реакції.**

Частота виникнення побічних реакцій оцінюється таким чином, починаючи з найчастіших: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), включаючи окремі повідомлення.

Частота побічних реакцій під час застосування валсартану/гідрохлоротіазиду

Таблиця 1

#### *Інфекції та інвазії*

Нечасто вірусні інфекції, гарячка

#### *Порушення обміну речовин, метаболізму*

Нечасто дегідратація

Невідомо гіпокаліємія, гіпонатріємія

#### *Неврологічні розлади*

Часто головний біль, втома, запаморочення

Нечасто астенія, запаморочення, безсоння, тривожність, парестезія

Рідко депресія

Невідомо синкопе

#### *З боку органів зору*

Нечасто нечіткість зору

Рідко кон'юнктивіт

#### *З боку органів слуху та вестибулярного апарату*

Нечасто середній отит, дзвін у вухах

#### *Серцеві розлади*

Нечасто серцебиття, тахікардія

#### *Судинні розлади*

Нечасто набряки, артеріальна гіпотензія, гіпергідроз

#### *З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Часто кашель, риніт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів

Нечасто бронхіт, задишка, синусит, фаринголарингеальний біль, сухість у роті

Дуже рідко епітаксис

Невідомо некардіогенний набряк легенів

#### *Шлунково-кишкові розлади*

Часто діарея

Нечасто болі в животі, порушення травлення, нудота, гастроентерит

#### *З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини*

Часто біль у спині, артралгія

Нечасто	біль у кінцівках, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, судоми м'язів, міалгія
<i>З боку сечовидільної системи</i>	
Нечасто	часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів
Дуже рідко	порушення функції нирок
<i>З боку репродуктивної системи</i>	
Часто	еректильна дисфункція
<i>Загальні розлади</i>	
Нечасто	підвищена втомлюваність
<i>Дослідження</i>	
Невідомо	підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові, підвищення рівня білірубіну та креатиніну у плазмі крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини в крові, нейтропенія

#### *Додаткова інформація щодо окремих компонентів*

Небажані реакції, що виникали при застосуванні валсартану та гідрохлоротіазиду окремо, можуть бути потенційними небажаними ефектами також і при застосуванні лікарського засобу Валмісар Н, навіть якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду.

Частота побічних реакцій під час застосування валсартану

#### Таблиця 2

<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	
Невідомо	зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія
<i>З боку імунної системи</i>	
Невідомо	інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу
<i>Порушення обміну речовин, метаболізму</i>	
Невідомо	підвищення рівня калію у плазмі крові, гіпонатріємія
<i>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>	
Нечасто	вестибулярне запаморочення (вертиго)
<i>Судинні розлади</i>	
Невідомо	васкуліт
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	
Нечасто	біль у животі, гастроентерит
Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк кишечника
<i>Розлади гепатобіліарної системи</i>	
Невідомо	підвищення показників функції печінки
<i>З боку шкіри і підшкірної клітковини</i>	
Невідомо	набряк, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, бульозний дерматит
<i>З боку сечовидільної системи</i>	
Невідомо	ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність
<i>Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>	
Часто	артралгія
<i>Неврологічні розлади</i>	
Нечасто	астенія, безсоння, запаморочення
Рідко	невралгія

<i>З боку репродуктивної системи</i>	
Нечасто	зниження лібідо
<i>Серцеві розлади</i>	
Дуже рідко	серцева аритмія

Є повідомлення про один випадок ангіоневротичного набряку.

### Небажані реакції при застосуванні гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у лікарському засобі Валмісар Н. Нижчезазначені небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид як мототерапію.

Частота побічних реакцій під час застосування гідрохлоротіазиду

#### Таблиця 3

##### *З боку обміну речовин, метаболізму*

Дуже часто	при застосуванні високих доз – збільшення рівнів ліпідів крові, гіпокаліємія
Часто	гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія
Рідко	гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення метаболізму у хворих на цукровий діабет
Дуже рідко	гіпохлоремічний алкалоз
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	
Рідко	тромбоцитопенія, іноді з пурпурою
Дуже рідко	агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку
Невідомо	апластична анемія
<i>З боку імунної системи</i>	
Дуже рідко	реакції гіперчутливості
<i>Психічні розлади</i>	
Рідко	депресія, порушення сну
<i>Неврологічні розлади</i>	
Рідко	головний біль, запаморочення, парестезія
<i>З боку органів зору</i>	
Рідко	нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування
Невідомо	хоріоїдальний випіт, гостра закритокутова глаукома
<i>Кардіальні порушення</i>	
Рідко	аритмія
<i>Судинні розлади</i>	
Часто	постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	
Дуже рідко	гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	
Часто	втрата апетиту, легка нудота і блювання
Рідко	запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея
Дуже рідко	панкреатит
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	

Рідко	внутрішньопечінковий холестаза або жовтяниця
<i>З боку шкіри і підшкірної клітковини</i>	
Часто	кропив'янка та інші види висипу
Рідко	фотосенсибілізація
Дуже рідко	некротичний васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри
Невідомо	мультиформна еритема
<i>З боку репродуктивної системи</i>	
Часто	імпотенція
<i>З боку сечовидільної системи</i>	
Невідомо	гостра ниркова недостатність, ниркові розлади
<i>Загальні розлади</i>	
Невідомо	підвищення температури, втома
<i>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	
Невідомо	м'язові спазми
<i>Доброякісні новоутворення, злоякісні та неуточнені (в т. ч. кісти і поліпи)</i>	
Невідомо	немеланомний рак шкіри (базальноклітинний рак і плоскоклітинний рак)

### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396210, Індія.