

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

**Валсартан Н-Тева**

**(Valsartan H-Teva)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* валсартан, гідрохлоротіазид;

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

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон K29-K32, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка таблетки 80/12,5 мг: Opadry II 85G34642 Pink (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172));

оболонка таблетки 160/12,5 мг: Opadry II 85G25455 Red (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (E 172), барвник Sunset Yellow (E 110));

оболонка таблетки 160/25 мг: Opadry II 85G23675 Orange (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172));

оболонка таблетки 320/12,5 мг: Opadry II рожевий 85G34643 (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172));

оболонка таблетки 320/25 мг: Opadry II жовтий 85G32408 (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки 80/12,5 мг – рожеві, овальні, двоопуклі таблетки з плівковим покриттям, з тисненням «V» з однієї сторони та «H» з іншої;

таблетки 160/12,5 мг – червоні, овальні, двоопуклі таблетки з плівковим покриттям, з

тисненням «V» з однієї сторони та «Н» з іншої;

таблетки 160/25 мг – оранжеві, овальні, двоопуклі таблетки з плівковим покриттям, з тисненням «V» з однієї сторони та «Н» з іншої;

таблетки 320/12,5 мг – рожеві, овальні, двоопуклі таблетки з плівковим покриттям, з тисненням «Н» з однієї сторони та «V» з іншої;

таблетки 320/25 мг – жовті, овальні двоопуклі таблетки з плівковим покриттям, з тисненням «Н» з однієї сторони та «V» з іншої, з лінією розлому з однієї сторони та лініями по боках.

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, утворений з ангіотензину I з участю ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної дії, включаючи як безпосередню, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску. Як потужна судинозвужувальна речовина, ангіотензин II чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (АРА 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 з  $AT_2$ -рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювали з інгібітором АПФ (іАПФ), частота випадків сухого кашлю була значно меншою ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали іАПФ (2,6% порівняно з 7,9% відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися іАПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5% випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19% випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування іАПФ, 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 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 в 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 тiazидних 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 тiazидів пов'язаний з пригніченням насоса Na Cl, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місця транспортування Cl<sup>-</sup>. Внаслідок цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаково. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми крові, внаслідок чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію в сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення АРА II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тiazидного діуретика.

#### *Фармакокінетика.*

*Валсартан.* Після внутрішнього прийому препарату всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює в широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності Валсартану Н-Тева становить 23%.

Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер ( $t_{1/2\alpha} < 1$  год та  $t_{1/2\beta}$  майже 9 годин). У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату один раз на день кумуляція незначна. Концентрація препарату у плазмі крові у жінок і чоловіків була однаковою. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94-97%), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу в період рівноважного стану низький (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (приблизно 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70% (від величини прийнятої внутрішньої дози), а майже 30% виводиться із сечею, переважно в незміненому вигляді.

При призначенні валсартану з їжею площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зменшується на 48%, хоча приблизно через 8 годин після прийому препарату концентрація препарату у плазмі крові як у разі прийому його натще, так і у разі прийому з їжею однакові. Однак зменшення AUC не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

*Гідрохлоротіазид.* Всмоктування гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо відбувається швидко ( $t_{max}$  – приблизно 2 годин). Фармакокінетика препарату у фазах розподілу і виведення – описується загалом біекспоненційною низхідною кривою; період напіввиведення кінцевої фази становить 6-15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня величина AUC зростає прямо пропорційно до збільшення дози. При повторному застосуванні фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінюється; при призначенні один раз на добу кумуляція незначна. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду при прийомі внутрішньо становить 70%.

Виведення відбувається із сечею: понад 95% дози – у незміненому вигляді і приблизно 4% – у вигляді гідролізату – 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонаміду. При одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду з їжею відзначалося як підвищення, так і зниження його системної біодоступності порівняно з відповідним показником при прийомі натще. Діапазон цих змін незначний і не має клінічної значущості.

*Валсартан/гідрохлоротіазид.* При одночасному застосуванні з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30%. Одночасне призначення гідрохлоротіазиду не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Проте ця взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану і гідрохлоротіазиду. У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект цієї комбінації, який перевищував ефект кожного із компонентів окремо, а також ефект плацебо.

#### *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. Деякі дані дають змогу припустити, що в осіб літнього віку системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* Пацієнтам з кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв корекція дози не потрібна. Немає даних про застосування Валсартану Н-Тева хворим із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) і пацієнтам, які перебувають 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 наявності ниркової дисфункції середні пікові рівні у плазмі крові та значення AUC гідрохлоротіазиду збільшуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю середній період напіввиведення майже подвоюється через суттєве зниження кліренсу нирок.

Виведення гідрохлоротіазиду нирками відбувається шляхом пасивної фільтрації та активної секреції у просвіт ниркових каналців. Стан функції нирок відіграє велику роль у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду, оскільки цей препарат виводиться лише нирками. При наявності ниркової недостатності середні пікові рівні у плазмі крові та значення AUC гідрохлоротіазиду підвищуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю спостерігається 3-кратне збільшення AUC гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з важкою нирковою недостатністю відзначено 8-кратне збільшення AUC. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

*Порушення функції печінки.* Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабо вираженими (n=6) і помірно вираженими (n=5) порушеннями функції печінки був у 2 рази більший, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану хворим із тяжкими порушеннями функції печінки немає. Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлоротіазиду, 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 71533 випадки базальноклітинної карциноми (БКК) (з них 1430833 особи з контрольної групи) і 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК) (з них 172462 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 БКК та

3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для ПКК. Кумулятивна залежність доза-відповідь спостерігалася як при БКК, так і при ПКК. 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.***

Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших похідних сульфонамідів, а також до арахісу чи сої.
- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки і холестааз.
- Анурія.
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) 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. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Спадковий ангіоневротичний набряк або ангіоневротичний набряк під час попереднього застосування іАПФ чи АРА.

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

Взаємодії, пов'язані як з валсартаном, так і з гідрохлоротіазидом

Одночасне застосування не рекомендується

**Літій.** Оборотно підвищення концентрації літію у плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні іАПФ та тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазиду. 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.

#### Одночасне застосування вимагає обережності

*Інші антигіпертензивні препарати.* Валсартан Н-Тева може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (таких як: гуанетидин, метилдопа, вазодилататори, іАПФ, АРА, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та прямі інгібітори реніну).

*Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін).* Можлива знижена реакція на пресорні аміни, такі як норадреналін. Клінічна значущість цього ефекту є невизначеною і не є достатньою, щоб виключити їх використання.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу та неселективні НПЗП.* НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як АРА II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом Валсартану Н-Тева та НПЗП може призвести до погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у плазмі крові. Таким чином, рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також адекватна гідратація пацієнта.

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 РААС.* У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими засобами, що блокують РААС, такими як іАПФ або аліскірен, необхідна обережність. Це пов'язано з підвищеною частотою гіпотензії, втратою свідомості, гіперкаліємією та дисфункцією нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) у порівнянні з монотерапією. Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування іАПФ, АРА 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 АРА, включаючи валсартан, або іАПФ 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»).

#### Одночасне 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 застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендується моніторинг рівня калію у плазмі крові. При одночасному застосуванні АРА II з іншими препаратами, здатними підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, препарати на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку

гіперкаліємії. У таких випадках Валсартан Н-Тева, який містить валсартан, слід застосовувати з обережністю та проводити моніторинг рівня калію.

*Транспортери.* Отримані *in vitro* дані показують, що валсартан є субстратом транспортера печінкового поглинання OATP1B1/OATP1B3 та ефлюксного печінкового транспортера MRP2. Клінічне значення цих даних остаточно не з'ясоване. Одночасне застосування інгібіторів транспортера поглинання (наприклад, рифампіну, циклоспорину) або транспортерів ефлюксу (наприклад, ритонавіру) може призводити до підвищення системної експозиції валсартану. Починаючи або закінчуючи одночасне лікування такими препаратами, рекомендується проявляти необхідну обережність.

#### Відсутність взаємодії

У дослідженнях лікарської взаємодії валсартану не було відзначено клінічно значущих взаємодій валсартану та таких препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидним компонентом препарату (див. взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом).

#### Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

#### Одночасне застосування вимагає обережності

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

Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду може посилюватися у разі одночасного застосування калійуретичних діуретиків, кортикостероїдів, проносних засобів, АКТГ, амфотерицину, карбенексолону, пеніциліну G, саліцилової кислоти та похідних, антиаритмічних засобів. Якщо є необхідність у призначенні цих препаратів з комбінацією гідрохлоротіазиду та валсартану, рекомендується проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.

*Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію у сироватці крові.* Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися у разі одночасного прийому таких препаратів, як антидепресанти, антипсихотичні препарати, протиепілептичні препарати тощо. У разі тривалого застосування цих препаратів рекомендується обережність.

*Лікарські засоби, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію по типу пірует (torsades de pointes)*

- Антиаритмічні препарати Іа класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід).
- Антиаритмічні препарати III класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід).
- Деякі антипсихотики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).
- Інші (наприклад бепридил, цизаприд, 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 препаратами, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію по типу пірует (*torsades de pointes*).

*Глікозиди наперстянки.* Індукована тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія може виникнути як небажаний ефект, що сприяє розвитку серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки.

*Солі кальцію та вітамін D.* Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, одночасно з вітаміном D або солями кальцію може сприяти підвищенню рівня кальцію у плазмі крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків з солями кальцію може спричиняти гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, пацієнтів з гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або вітамін D-опосередкованими станами), за рахунок посилення каналцевої реабсорбції кальцію.

*Антидіабетичні засоби (пероральні препарати та інсулін).* Лікування тіазидами може впливати на толерантність до глюкози. Корекція дози антидіабетичного препарату може бути необхідною. Слід з обережністю використовувати метформін через ризик лактоацидозу, індуованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлоротіазидом.

*Бета-блокатори та діазоксид.* Одночасне використання тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами підвищує ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

*Лікарські засоби, що застосовують у лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може виникнути необхідність корекції дози препаратів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у плазмі крові. Може виникнути потреба у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

*Антихолінергічні засоби та інші засоби, що впливають на моторику шлунка.* Біодоступність тіазидних діуретиків може бути збільшена антихолінергічними засобами (наприклад, атропіном, біпериденом), вірогідно, через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка. Навпаки, можна очікувати, що прокінетичні препарати, такі як цизаприд, можуть знижувати біодоступність діуретиків тіазидного типу.

*Амантадин.* Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, збільшують ризик небажаних ефектів, спричинених амантадином.

*Іонообмінні смоли.* Абсорбція тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижується під впливом холестираміну або коlestиполу. Це може зумовити субтерапевтичні ефекти тіазидних діуретиків. Однак зміщення у часі прийому гідрохлоротіазиду та смоли таким чином, щоб гідрохлоротіазид приймати не менше ніж за 4 години до або через 4-6 годин після прийому смоли, може звести до мінімуму ризик взаємодії.

*Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат).* Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть зменшувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

*Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин).* Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють дію таких релаксантів скелетних м'язів як похідні кураре.

*Циклоспорин.* Одночасне призначення з циклоспорином може збільшувати ризик гіперурикемії та ускладнень, подібних до подагри.

*Алкоголь, барбітурати та засоби для наркозу.* 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.* Отримані окремі повідомлення про гемолітичну анемію у пацієнтів, яким призначають одночасне лікування метилдопою та гідрохлоротіазидом.

*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 електролітів у сироватці крові*

*Калій.* Тіазидні діуретики можуть спричиняти гіпокаліємію або ускладнювати вже наявну гіпокаліємію. Рекомендується корекція гіпокаліємії перед початком терапії тіазидами. Сумісна гіпомагніємія може спричинити гіпокаліємію, більш складну для корекції.

Сумісне застосування валсартану із харчовими добавками, що містять калій, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин) не рекомендується. Повідомляли про випадки гіпокаліємії під час лікування тіазидними діуретиками (включно з гідрохлоротіазидом). Рекомендується регулярно перевіряти вміст калію та магнію в сироватці крові у пацієнтів зі станами, що включають посилену втрату калію. У всіх пацієнтів, які застосовують тіазидні діуретики, необхідно перевіряти баланс електролітів.

*Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК).* При застосуванні тіазидних діуретиків може виникнути гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз. Це може супроводжуватися неврологічними симптомами (блювання, сплутаність свідомості, апатія). Тіазидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Пацієнтів, які отримують тіазидні діуретики (включно з гідрохлоротіазидом), слід спостерігати щодо клінічних ознак дисбалансу рідини або електролітів. Регулярно слід контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

Тіазиди (включно з гідрохлоротіазидом) посилюють виведення магнію з сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії. У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі, як наприклад у тих, які отримують високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії препаратом може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії даним препаратом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові.

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

*Кальцій.* Тіазидні діуретики зменшують екскрецію кальцію, це може спричинити гіперкальціємію. Тіазидні 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 або іншими станами з підвищеною активністю РААС.* У пацієнтів, функція нирок яких може залежати від активності РААС (наприклад, у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування іАПФ пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, рідко – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оцінка стану пацієнтів із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда завжди повинна включати оцінку функції нирок. Застосування препарату хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано. Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення РААС застосування препарату також може бути пов'язаним із порушенням функції нирок, Валсартан Н-Тева не слід застосовувати таким пацієнтам.

*Стеноз ниркової артерії.* Не слід застосовувати препарат пацієнтам з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом ниркової артерії єдиної нирки, оскільки у таких пацієнтів можуть збільшуватися рівні сечовини крові та креатиніну плазми крові.

*Первинний гіперальдостеронізм.* Не слід застосовувати Валсартан Н-Тева пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх ренін-ангіотензинова система не активована.

*Стеноз аортального та мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія.* Як і при застосуванні інших вазодилаторів, пацієнти зі стенозом аортального та мітрального клапана або гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією (ГОКМ) потребують особливої обережності.

*Порушення функції нирок.* Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв) регулювання дози не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Потрібно з обережністю застосовувати препарат 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. Періодичний контроль калію в сироватці крові, креатиніну і сечової кислоти рекомендується при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням функції нирок.

Одночасне застосування АРА II, у тому числі і валсартану, або іАПФ з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказано (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Немає досвіду застосування валсартану пацієнтам з кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $< 10$  мл/хв) або пацієнтам, які проходять діаліз.

*Трансплантація нирок.* У даний час немає досвіду щодо безпеки застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

*Порушення функції печінки.* Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів з порушеннями функції печінки. У пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу Валсартан Н-Тева слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду. Тіазиди можуть спричиняти дисбаланс електролітів, печінкову енцефалопатію та гепаторенальний синдром. Тіазиди слід застосовувати з обережністю хворим з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни балансу рідини та електролітів можуть спровокувати печінкову кому. Таким чином, препарат слід призначати таким пацієнтам лише після вивчення співвідношення ризику і користі та моніторингу клінічних і лабораторних показників. Валсартан Н-Тева протипоказаний пацієнтам з біліарним цирозом або холестазом.

*Системний червоний вовчак.* Повідомляли, що тіазидні діуретики (включно з гідрохлоротіазидом) посилюють або активують прояви системного червоного вовчака.

*Інші метаболічні порушення.* Тіазидні діуретики (включно з гідрохлоротіазидом) можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці крові, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому Валсартан Н-Тева не рекомендується застосовувати пацієнтам з гіперурикемією та/або подагрою. Хворим на цукровий діабет може бути потрібна корекція дозування інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів. Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею та спричинити тимчасове незначне підвищення рівня сироваткового кальцію при відсутності порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про наявність у пацієнта фонового гіперпаратиреозу. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів для оцінки функції паращитовидних залоз.

*Фоточутливість.* Повідомляли про випадки виникнення реакції фоточутливості при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакція фоточутливості виникає під час лікування, рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування сечогінного засобу вважається необхідним, рекомендується захищати відкриті ділянки шкіри від сонячних променів або штучного ультрафіолетового випромінювання.

*Вагітність.* У період вагітності не слід розпочинати застосування АРА II. Якщо тільки продовження терапії АРА II не вважається необхідним, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки для використання у період вагітності. При виявленні вагітності лікування АРА II слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

*Загальні застереження.* Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із гіперчутливістю до інших АРА II в 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 іАПФ. При розвитку набряку Квінке лікування цим препаратом слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування препарату.

*Ангіоневротичний набряк кишечника.* Ангіоневротичний набряк кишечника був зареєстрований у пацієнтів, які отримували лікування АРА II, включно з валсартаном (див. розділ «Побічні реакції»). У таких пацієнтів спостерігалися біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після відміни АРА II. При виникненні ангіоневротичного набряку кишечника, слід припинити прийом цього лікарського засобу та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

*Хороїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.* Сульфонамідні препарати або похідні сульфонаміду можуть спричинити ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хороїдального випоту з дефектом поля зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах і зазвичай виникають протягом кількох годин або тижнів після початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору. Первинне лікування включає якнайшвидше припинення прийому лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути необхідним прийняття рішення про проведення швидкого медичного або хірургічного лікування. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть належати наявність в анамнезі алергії на сульфонамід або пеніцилін.

*Гостра респіраторна токсичність.* Після прийому гідрохлоротіазиду повідомляли про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, гарячку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, цей препарат слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, у яких раніше був ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

*Пацієнти із серцевою недостатністю, попереднім інфарктом міокарда.* У пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності РААС (наприклад, пацієнти з серйозною серцевою недостатністю), лікування іАПФ або АРА може бути пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, а в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та летальним наслідком. Оцінка стану хворих із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

*Немеланомний рак шкіри (НМРШ).* Підвищений ризик розвитку НМРШ (базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми) зі збільшенням сумарної дози експозиції гідрохлоротіазиду був відзначений у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на інформації Данського національного реєстру онкозахворювань. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може виступати в якості можливого механізму розвитку НМРШ. Необхідно проінформувати пацієнтів, які застосовують гідрохлоротіазид, про ризик розвитку НМРШ і рекомендувати їм регулярно перевіряти свою шкіру стосовно виникнення будь-яких нових уражень і своєчасно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою зменшення ризику виникнення раку шкіри необхідно

рекомендувати пацієнтам профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла і ультрафіолетового випромінювання, або використання відповідних засобів захисту під час перебування під дією сонячних або ультрафіолетових променів. Підозрілі ураження шкіри необхідно негайно вивчити з застосуванням гістологічних досліджень біопсійного матеріалу. Можливо необхідно переглянути застосування гідрохлоротіазиду у пацієнтів з НМРШ в анамнезі (див. також розділ «Побічні реакції»).

*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.

*Непереносимість галактози, недостатність лактази або глюкозо-галактозна мальабсорбція.* Не слід застосовувати даний препарат пацієнтам із рідкісними вродженими проблемами непереносимості галактози, недостатності лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*Лецитин.* Не слід застосовувати даний препарат пацієнтам з непереносимістю арахісу або сої.

*Гіперчутливість.* Таблетки Валсартан Н-Тева по 160/12,5 мг містять Sunset yellow FCF (E 110), що може спричиняти реакції гіперчутливості.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність.

*Валсартан.* Лікарський засіб не застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим препаратом, дозволеним для застосування вагітним. Відомо, що застосування АРА 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 застосування АРА II мало місце, починаючи з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю функції нирок та черепа. Немовлята, матері яких приймали АРА 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 його використання протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і спричиняти у плода та новонародженого такі ефекти як жовтяницю, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенію.

Лікар, який призначає препарат, що діє на РААС, повинен інформувати жінку про потенційні ризики у період вагітності. З огляду на механізм дії АРА II ризик ембріональних захворювань та захворювань плода не може бути виключений. Згідно з

ретроспективними даними, застосування іАПФ у I триместрі пов'язане з потенційним ризиком вроджених дефектів. Крім того, були зареєстровані ураження у плода та смерть у зв'язку з застосуванням протягом II та III триместру препаратів, які безпосередньо впливають на РААС. У людей фетальна ниркова перфузія, яка залежить від розвитку РААС, починається протягом II триместру. Таким чином, ризик, пов'язаний з 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, що 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 тіазидних 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 годування груддю, а гідрохлоротіазид проникає у молоко людини. 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.*

На початку застосування лікарського засобу (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу, що може призвести до нещасного випадку, з огляду на те, що іноді може виникнути запаморочення або втома. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

### **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендована доза препарату Валсартан Н-Тева – 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 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 препаратом Валсартан Н-Тева після 8 тижнів необхідно

розглянути застосування додаткового або альтернативного препарату.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 2-4 тижнів. Для деяких пацієнтів може бути необхідно 4-8 тижнів лікування. Валсартан Н-Тева можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід запивати невеликою кількістю води.

*Застосування пацієнтам літнього віку (понад 65 років).* Валсартан Н-Тева 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 Валсартан Н-Тева 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 Валсартан Н-Тева містить гідрохлоротіазид, його необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою недостатністю. У зв'язку з тим, що Валсартан Н-Тева 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 Валсартан Н-Тева не рекомендується для застосування дітям у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

## ***Передозування.***

*Симптоми.* Передозування валсартану може спричинити виражену гіпотензію, яка, у свою чергу, може призвести до пригнічення свідомості, розвитку судинної недостатності та/або шоку. При передозуванні гідрохлоротіазиду можуть виникнути такі симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, порушення балансу електролітів, і як наслідок, аритмія та м'язові спазми. 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 того, як давно була прийнята велика доза препарату, а також від тяжкості симптомів; при цьому першочерговим завданням є нормалізація гемоциркуляції. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання. Якщо після застосування препарату пройшов тривалий

час, необхідно дати пацієнту достатню кількість активованого вугілля. При гіпотензії слід покласти пацієнта у горизонтальне положення та 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.***

Небажані реакції, про які найчастіше повідомляли у ході клінічних досліджень застосування валсартану з гідрохлоротіазидом порівняно з плацебо та в постмаркетинговий період, наведено нижче за системами органів. Частоту небажаних побічних реакцій визначено таким чином: 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 ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи частоти небажані реакції наведені у порядку зменшення серйозності.

#### Небажані реакції при застосуванні валсартану/гідрохлоротіазиду

*Інфекції.* Нечасто: вірусні інфекції, гарячка.

*Порушення обміну речовин, метаболізму.* Нечасто: дегідратація.

*З боку нервової системи.* Часто: головний біль, втома, запаморочення. Нечасто: астенія, безсоння, тривога, 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.

*З боку серця.* Нечасто: серцебиття, тахікардія.

*З боку судин.* 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: епістаксис. Невідомо: некардіогенний набряк легенів.

*З боку шлунково-кишкового тракту.* 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.

*З боку сечовидільної системи.* Нечасто: часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів. Дуже рідко: порушення функції нирок.

*З боку репродуктивної системи.* Часто: еректильна дисфункція.

*Загальні розлади.* Нечасто: підвищена втомлюваність.

*Дослідження.* Невідомо: підвищення сечової кислоти у плазмі крові, підвищення білірубину та креатиніну у плазмі, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення азоту сечовини в крові, нейтропенія.

Зниження рівня калію в сироватці крові на більш ніж 20% спостерігалось у 3,7% пацієнтів, які отримували комбінацію валсартан/гідрохлоротіазид, та у 3,1% пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення вмісту креатиніну та азоту сечовини в крові спостерігалось відповідно у 1,9% та 14,7% пацієнтів, які приймали комбінацію валсартан/гідрохлоротіазид, і 0,4% та 6,3% відповідно пацієнтів, які отримували плацебо в контрольованих клінічних дослідженнях.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з гіпертензією спостерігалися нижченаведені явища незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із досліджуваним препаратом: гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, розтягнення м'язів, закладеність носа, назофарингіт, біль у шиї, периферичний набряк, закладеність пазух.

Нижчеописані реакції були пов'язані з монотерапією валсартаном, але не спостерігалися при застосуванні комбінації валсартан/гідрохлоротіазид.

У рідкісних випадках терапія валсартаном може бути пов'язана зі зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях про значне (>20%) зниження гематокриту та рівня гемоглобіну спостерігалось відповідно у 0,8% та 0,4% пацієнтів. У 0,1% пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось зниження гематокриту або рівня гемоглобіну. Нейтропенія спостерігалась у 1,9% пацієнтів, які отримували валсартан, та 1,6% пацієнтів, які отримували іАПФ.

У контрольованих клінічних дослідженнях значне підвищення рівня креатиніну, калію та загального білірубину в сироватці крові спостерігалось відповідно у 0,8%, 4,4% та 6% пацієнтів, які отримували валсартан, та 1,6%, 6,4% та 12,9% пацієнтів, які отримували іАПФ. У пацієнтів, які отримували валсартан, нечасто спостерігалось підвищення показників функції печінки. Немає необхідності проводити спеціальний моніторинг лабораторних показників у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які отримують терапію валсартаном.

Нижченаведені реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу: абдомінальний біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, бронхіт, гострий 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 навколونосових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, 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.

У постмаркетинговий період були повідомлення про синкопе і про дуже рідкісні випадки ангіоневротичного набряку, висипу, втрати свідомості та інших реакцій гіперчутливості, таких як сироваткова недостатність та васкуліт, а також про випадки дисфункції нирок. Повідомляли про бульозний дерматит, частота виникнення якого невідома.

*Додаткова інформація щодо окремих компонентів*

Небажані реакції, що раніше виникали при застосуванні валсартану та гідрохлоротіазиду окремо, можуть бути потенційними небажаними ефектами також і при застосуванні Валсартану Н-Тева, навіть якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду застосування даної комбінації.

#### Небажані реакції при застосуванні валсартану

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

*З боку імунної системи.* Невідомо: інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу.

*Порушення обміну речовин, метаболізму.* Невідомо: підвищення калію у плазмі крові, гіпонатріємія.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату.* Нечасто: вестибулярне запаморочення (вертиго).

*З боку судин.* Невідомо: васкуліт.

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Нечасто: біль у животі, гастроентерит. Дуже рідко: ангіоневротичний набряк кишечника.

*З боку гепатобіліарної системи.* Невідомо: підвищення показників функції печінки.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини.* Невідомо: набряк, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, бульозний дерматит.

*З боку сечовидільної системи.* Невідомо: ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.* Часто: артралгія.

*З боку нервової системи.* Нечасто: астенія, безсоння, запаморочення. Рідко: невралгія.

*З боку репродуктивної системи.* Нечасто: зниження лібідо.

*З боку серця.* Дуже рідко: серцева аритмія.

Є повідомлення про один випадок ангіоневротичного набряку.

Реакції, що спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним препаратом: артралгія, астенія, біль у спині, діарея, запаморочення, головний біль, безсоння, зниження лібідо, нудота, набряк, фарингіт, риніт, синусит, запалення верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції.

#### Небажані реакції при застосуванні гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у Валсартані Н-Тева. Нижчезазначені небажані реакції були

zareestrovani u pacientiv, yakі otrimuvали tiazidni diureтики, vkladayuchi gidrokhlorotiazid yak monoterapiyu.

Dobroyakisni, zloyakisni ta neutochneni novouтворення (vkladayuchi kisti i polipi). Nevіdomo: nemelanomnii rak shkiri (bazal'noklitinna karciroma i ploskoklitinna karciroma).

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.

З боку системи крові та лімфатичної системи. Рідко: тромбоцитопенія, іноді з пурпурою. Дуже рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку. Nevіdomo: aplastichna anemiya.

З боку імунної системи. Дуже рідко: реакції гіперчутливості.

З боку психіки. Рідко: депресія, порушення сну.

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

З боку органів зору. Рідко: нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування. Nevіdomo: хороїдальний випіт, гостра міопія та гостра закритокутова глаукома.

З боку серця. Рідко: аритмія.

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. Дуже рідко: дихальна недостатність, vkladayuchi pnevmonit ta nabryak legenv; gostriy respiratornii distres-sindrom.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: втрата апетиту, легка нудота і блювання. Рідко: запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея. Дуже рідко: панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи. Рідко: внутрішньопечінковий холестаз або жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини. Часто: кропив'янка та інші види висипу. Рідко: фотосенсибілізація. Дуже рідко: некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри. Nevіdomo: multiformna eritema.

З боку репродуктивної системи. Часто: імпотенція.

З боку сечовидільної системи. Nevіdomo: гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.

Загальні розлади. Nevіdomo: підвищення температури, втома.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Nevіdomo: м'язові спазми.

**Термін придатності.**

Для дозування 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг – 4 роки.

Для дозування 320/12,5 мг, 320/25 мг – 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

Актавіс ЛТД.

Балканфарма-Дупница АТ.

**Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.**

BLB015, BLB 016 Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта.

Вул. Самоковське шосе 3, Дупниця, 2600, Болгарія.