

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАНАТЕКС КОМБІ

(VANATEX COMBI)

Склад:

діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду

або 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду,

або 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини:

ядро: лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка таблетки 80 мг/12,5 мг (Mixture for coating the tablets - Type 2): гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172);

оболонка таблетки 160 мг/12,5 мг (Mixture for coating the tablets - Type 3): гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172);

оболонка таблетки 160 мг/25 мг (Mixture for coating the tablets - Type 4): гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

80 мг/12,5 мг: рожеві довгасті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

160 мг/12,5 мг: рудувато-коричневі довгасті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

160 мг/25 мг: світло-коричневі довгасті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Блокатори рецепторів ангіотензину II (блокатори AT₁-рецепторів) та діуретики.

Код АТХ C09D A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валсартан

Валсартан є перорально активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (Ang II). Він діє вибірково на підтип рецепторів AT₁, який відповідає за відому дію ангіотензину II. Збільшені рівні Ang II у плазмі крові після блокади рецептора AT₁ валсартаном можуть стимулювати неблокований рецептор AT₂, який, цілком імовірно, нейтралізує дію рецептора AT₁. Валсартан не проявляє активності часткового агоніста щодо рецептора AT₁ і має значно більшу спорідненість із рецептором AT₁, ніж із рецептором AT₂. Валсартан не пригнічує АПФ (також відомий як кіназа II), який перетворює Ang I в Ang II і руйнує брадикінін. У ході клінічних досліджень, де валсартан порівнювали з інгібітором АПФ, частота сухого кашлю була значно меншою ($P < 0,05$) у пацієнтів, які приймали валсартан, ніж у тих, які лікувалися інгібітором АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 %). У ході клінічного дослідження пацієнтів із сухим кашлем в анамнезі під час лікування інгібіторами АПФ 19,5 % досліджуваних осіб, які приймали валсартан, і 19 % тих, хто приймав тіазидний діуретик, мали кашель порівняно з 68,5 % пацієнтів, які лікувалися інгібітором АПФ ($P < 0,05$).

Призначення валсартану пацієнтам із артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. У більшості пацієнтів після прийому одноразової пероральної дози антигіпертензивна активність починається відбуватися протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4-6 годин. Гіпотензивний ефект зберігається протягом 24 годин після прийому препарату. При повторному прийомі доз препарату максимальне зниження артеріального тиску при будь-якій дозі в основному досягається протягом 2-4 тижнів і зберігається протягом тривалого лікування. У поєднанні з гідрохлоротіазидом досягається суттєве додаткове зниження артеріального тиску.

У пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском, діабетом II типу і мікроальбумінурією було продемонстровано, що валсартан зменшував виділення альбуміну з сечею.

Висновок: 160-320 мг валсартану призводить до клінічно значущого зменшення UAE у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском і діабетом II типу.

Гідрохлоротіазид

Місце дії тіазидних діуретиків, у першу чергу, – ниркові дистальні звивисті каналці.

Було продемонстровано, що в корі нирки є високоафінний рецептор, який є основною зв'язуючою ділянкою дії тiazидних діуретиків і пригнічення транспортування хлористого натрію (NaCl) в дистальних звивистих каналцях. Механізм дії тiazидів полягає у пригніченні Na

Cl-односпрямованого переносника, можливо, шляхом конкуренції за Cl ділянку, що впливає на механізми реабсорбції електролітів: прямо – збільшуючи виділення натрію і хлориду приблизно однаковою мірою і побічно шляхом такої діуретичної дії, знижуючи об'єм плазми крові з подальшим збільшенням активності реніну плазми, секреції альдостерону, втратою калію із сечею і зниженням калію у плазмі крові. Ренін-альдостероновий зв'язок опосередковується ангіотензином II, тому при одночасному прийомі валсартану зниження калію у плазмі крові менш виражене, ніж при монотерапії гідрохлоротіазидом.

Фармакокінетика.

Системна біодоступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30 % при одночасному застосуванні з валсартаном. Одночасне застосування гідрохлоротіазиду не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Зазначена взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану і гідрохлоротіазиду, оскільки у ході контрольованих клінічних досліджень був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект цієї комбінації, який перевищував ефект активної речовини окремо, а також ефект плацебо.

Валсартан

Всмоктування

Після перорального прийому окремо валсартану максимальні концентрації валсартану у плазмі крові досягаються протягом 2-4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності становить 23 %. Їжа зменшує вплив приблизно на 50 %.

Розподіл

Рівноважний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить близько 17 літрів, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється широко в тканинах. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94-97 %), головним чином з сироватковими альбумінами.

Біотрансформація

Валсартан не біотрансформується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози відновлюється у вигляді метаболітів.

Виведення з організму

Валсартан демонструє кінетику багатоекспоненціального розпаду ($t_{1/2\alpha} < 1$ години і $t_{1/2\beta}$ майже 9 годин). Валсартан в основному виводиться з калом (близько 83 % дози) і з сечею (близько 13 % дози), головним чином у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/год, а його нирковий кліренс становить 0,62 л/год (близько 30 % від загального кліренсу).

Період напіврозпаду валсартану становить 6 годин.

Гідрохлоротіазид

Всмоктування

Після перорального прийому всмоктування гідрохлоротіазиду відбувається швидко ($t_{\max}$ близько 2 годин) з аналогічними характеристиками поглинання і у суспензій, і у таблеток. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 60-80 % після перорального прийому препарату.

Розподіл

Кінетика розподілу і виведення зазвичай описується функцією бі-експоненціального розпаду. Очікуваний об'єм розподілу становить 4-8 л/кг.

Розповсюджуваний гідрохлоротіазид зв'язується з білками сироватки крові (40-70 %), в основному сироватковими альбумінами.

Виведення з організму

Що стосується гідрохлоротіазиду, > 95 % від абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді із сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації та активної секреції у ниркових канальцях. Період напіввиведення становить 6-15 годин.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Обмежені дані вказують на те, що загальний кліренс гідрохлоротіазиду знижується як у здорових добровольців, так і у пацієнтів літнього віку із підвищеним артеріальним тиском порівняно з молодими здоровими добровольцями.

Ниркова недостатність

При застосуванні у рекомендованій дозі препарату Ванатекс Комбі не потрібна корекція дози для пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв.

Немає даних щодо застосування препарату Ванатекс Комбі пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які знаходяться на діалізі. Валсартан значною мірою зв'язується з білками плазми і не виводиться за допомогою діалізу, тоді як виведення гідрохлоротіазиду досягається шляхом діалізу.

Нирковий кліренс гідрохлоротіазиду складається з пасивної фільтрації та активної секреції в ниркових канальцях. Як і очікувалось для препарату, який виводиться майже винятково нирками, функція нирок помітно впливає на кінетику гідрохлоротіазиду.

Печінкова недостатність

У ході фармакокінетичного дослідження пацієнтів із легкою (n=6) та помірною (n=5) дисфункцією печінки вплив валсартану був більшим приблизно в 2 рази порівняно з

таким у здорових добровольців.

Відсутні дані про застосування валсартану пацієнтам із тяжкою дисфункцією печінки. Захворювання печінки істотно не впливає на фармакокінетику гідрохлоротіазиду.

Немеланомний рак шкіри

Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень з використанням данських загальнонаціональних джерел інформації показали сукупний дозозалежний зв'язок між ГХТЗ та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми. Одне дослідження [1] включало популяцію з 71533 пацієнтів з базальноклітинною карциномою (БКК) і 8 629 пацієнтів із плоскоклітинною карциномою (ПКК), які порівнювалися з 1 430 833 і 172 462 пацієнтами з контрольної популяції відповідно. Високе споживання ГХТЗ ($\geq 50\,000$ мг сумарно) пов'язувалося зі скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (СІ): 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95 % СІ: 3,68-4,31) для ПКК. Спостерігалася залежність сукупний доза-ефект для БКК і ПКК. Наприклад, сукупна доза 50 000 мг відповідає 12,5 мг ГХТЗ при щоденному прийомі протягом близько 11 років.

Інше дослідження [2] показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) та використанням ГХТЗ: 633 пацієнти з раком губи (ПКК) порівнювалися з 63 067 пацієнтами з контрольної популяції з використанням стратегії випадкової вибіркової сукупності. Залежність сукупного доза-ефекту була продемонстрована зі скоригованим КР 2,1 (95 % СІ: 1,7-2,6) при загальному використанні з підвищенням КР до 3,9 (3,0-4,9) при високому використанні ($\sim 25\,000$ мг) і КР 7,7 (5,7-10,5) при найвищій сукупній дозі ($\sim 100\,000$ мг) (див. Розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові у яких відповідно не регулюється монотерапією валсартаном або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валсартану, гідрохлоротіазиду, інших лікарських препаратів на основі сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Тяжка печінкова недостатність, цироз печінки та холестази.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія.
- Стійка гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія та симптоматична гіперурикемія.
- Вагітні жінки або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період

вагітності або годування груддю»).

· Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Одночасне застосування не рекомендується

Літії

Оборотне підвищення концентрації літію у плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазиду. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. У випадку необхідності застосування такої комбінації рекомендується проводити ретельний моніторинг рівнів літію у плазмі крові.

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Інші антигіпертензивні препарати

Ванатекс Комбі може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (наприклад, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)

Можлива знижена реакція на пресорні аміни, яка не є достатньою, щоб виключити їх використання.

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

НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом Ванатексу Комбі та НПЗЗ 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.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи (RAS)

Клінічні дослідження вказують, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS) шляхом одночасного застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену підвищує ризик розвитку таких побічних реакцій як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівнянно з застосуванням будь-якого одного з лікарських засобів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Одночасне застосування не рекомендується

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

Якщо застосування лікарського засобу, який впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується проводити моніторинг калію у плазмі крові.

Транспортери

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

Відсутність взаємодії

У дослідженнях лікарської взаємодії валсартану не було відзначено клінічно значущих взаємодій валсартану та будь-якого з нижчезазначених препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидним компонентом Ванатексу Комбі (див. «Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом»).

Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Лікарські препарати, застосування яких пов'язано з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад, калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні, АКТГ, амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G, саліцилова кислота та похідні).

Якщо є необхідність у призначенні цих лікарських засобів з комбінацією гідрохлоротіазиду та валсартану, рекомендується проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові. Ці лікарські засоби можуть підсилювати ефект гідрохлоротіазиду на рівень калію у плазмі крові.

Лікарські препарати, які можуть спричинити 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, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, 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*).

Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію у плазмі крові

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися при одночасному застосуванні таких лікарських засобів як антидепресанти, нейролептики, протиепілептичні лікарські засоби та інші. Слід з обережністю призначати Ванатекс Комбі при тривалому лікуванні такими лікарськими засобами.

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 привести до гіперкальціємії у пацієнтів зі схильністю до гіперкальціємії (наприклад, гіперпаратиреоз, злоякісних пухлини або вітамін-D-опосередковані умови) за рахунок збільшення реабсорбції кальцію.

Антидіабетичні засоби (пероральні препарати та інсулін)

Лікування тіазидами може впливати на толерантність до глюкози. Корекція дози антидіабетичного лікарського засобу може бути необхідною.

Слід з обережністю використовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлоротіазидом.

Бета-блокатори та діазоксид

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами підвищує ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Лікарські препарати, що застосовують у лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може виникнути необхідність корекції дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у плазмі крові. Може виникнути необхідність збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби та інші препарати що впливають на моторику кишечника

Біодоступність тіазидних діуретиків може бути збільшена антихолінергічними засобами (наприклад, атропін, біпериден), імовірно, через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка. З іншого боку очікується, що прокінетики, такі як цизаприд, можуть зменшити біодоступність тіазидних діуретиків.

Амантадин

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

Смоли холестирамін та коlestипол

Абсорбція тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, порушується у присутності аніонних смол. Це може привести до субтерапевтичних ефектів тіазидних діуретиків. Проте, можливо мінімізувати потенційну взаємодію гідрохлоротіазиду і смоли шляхом застосування гідрохлортіазиду щонайменше за 4 години до, або 4-6 години після введення смол.

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 похідних кураре.

Циклоспорин

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

Алкоголь, анестетики та седативні препарати

Одночасне застосування тіазидних діуретиків з препаратами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, за рахунок зниження симпатичної діяльності центральної нервової системи або прямою вазодилатацією) може потенціювати ортостатичну гіпотензію.

Метилдопа

Отримані окремі повідомлення про гемолітичну анемію у пацієнтів, яким призначали 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 концентрації електролітів.

Не рекомендується при сумісному застосуванні Ванатексу Комбі із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад гепарин). Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тіазидними діуретиками. Рекомендується періодично перевіряти вміст калію в сироватці крові. Тіазидні діуретики зменшують виведення кальцію, що може спричиняти гіперкальціємію. Пацієнтам, які приймають діуретики, слід періодично визначати рівень електролітів у плазмі крові.

Лікування тіазидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Тіазиди посилюють виведення магнію з сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії.

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

Пацієнтів, які застосовують тіазидні діуретики, гідрохлоротіазид у тому числі, слід обстежувати щодо клінічних симптомів водно-електролітних порушень. 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 Ванатексом Комбі може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії цим препаратом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові.

Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю або іншими станами з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

У пацієнтів, функція нирок яких може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією і рідко – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оцінка пацієнтів з серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда завжди повинна включати оцінку функції нирок. Застосування Ванатексу Комбі хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано.

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосування Ванатексу Комбі також може бути пов'язаним із порушенням функції нирок, Ванатекс Комбі не слід застосовувати таким пацієнтам.

Стеноз ниркової артерії

Не слід застосовувати препарат пацієнтам з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом, спричиненим єдиною ниркою, оскільки у таких пацієнтів можуть збільшуватися рівні сечовини крові та креатиніну плазми.

Первинний гіперальдостеронізм

Не слід застосовувати Ванатекс Комбі пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх ренін-ангіотензинова система не активована.

Стеноз аортального та мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, 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 ≥ 30 мл/хв) регулювання дози не потрібне. Рекомендується періодичний моніторинг калію в сироватці крові, креатиніну та рівня сечової кислоти при застосуванні валсартан/гідрохлоротіазид у хворих із нирковою недостатністю.

Треба з обережністю застосовувати Ванатекс Комбі при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок. Вони не ефективні 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.

Трансплантація нирок

На цей час немає досвіду щодо безпеки застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестази корекція дози не потрібна. Однак Ванатекс Комбі слід застосовувати з обережністю. Слід з обережністю призначати тіазидні діуретики хворим з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні порушення водно-електролітного балансу можуть пришвидшити розвиток печінкової коми.

Системний червоний вовчак

Повідомлялося, що тіазидні діуретики посилюють або активують прояви системного

червоного вовчака.

Інші метаболічні порушення

Тіазидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці крові. Для хворих на діабет може потребуватися корекція дозування інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів. Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею та спричинити непостійне та 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 щодо оцінки функції парашитовидних залоз.

Фоточутливість

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

Загальні рекомендації

Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II в анамнезі. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду більш імовірні у пацієнтів з алергією та астмою.

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

Ангіоневротичний набряк

Виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводило 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. У разі розвитку набряку Квінке лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування препарату.

Ангіоневротичний набряк кишківника

Повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишківника у пацієнтів, які отримували лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишківника, слід припинити прийом валсартану і розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Гостра закритокутова глаукома

Застосування гідрохлоротіазиду, сульфонамідів було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції, яка може призвести до гострої перехідної короткозорості і гострої закритокутової глаукоми. Відзначається гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Ці симптоми зазвичай спостерігаються протягом кількох годин на тиждень при прийомі препарату. Нелікована глаукома може призвести до необоротної втрати зору.

Слід негайно припинити застосування препарату. Може потребуватися медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна реакція на застосування сульфонамідів або пеніциліну.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS)

Є дані, що супутнє застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі появи гострої ниркової недостатності). Для подвійної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS) не рекомендується супутнє застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Коли комбінація цих лікарських засобів (подвійна блокада) вважається абсолютно необхідною, лікування має відбуватися тільки під наглядом лікаря і за умови частого ретельного контролю функції нирок, водно-електролітного балансу та артеріального тиску. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II, не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Допінг-контроль

Слід мати на увазі, що цей препарат може призвести до позитивної реакції під час антидопінгового контролю.

Допоміжні речовини

Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності або синдромом мальабсорбції глюкози не слід приймати цей препарат.

Немеланомний рак шкіри

Результати фармакоепідеміологічних досліджень показали високий ризик немеланомного раку шкіри (базальноклітинної карциноми та плоскоклітинної карциноми) при застосуванні високих сумарних доз гідрохлоротіазиду (ГХТЗ).

- Пацієнтів, які приймають ГХТЗ окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в існуючих, та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.
- Підозрілі ураження шкіри необхідно потенційно гістологічно досліджувати методом біопсії.
- Пацієнтам слід рекомендувати обмежити перебування під дією сонячних променів та УФ-променів та використовувати належний захист з метою мінімізації ризику раку шкіри.
- Використання ГХТЗ також слід ретельно переглянути для пацієнтів із раком шкіри в анамнезі. (див. розділ «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність

Під час лікування гідрохлоротіазидом повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, що іноді переростала у гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Легеневий набряк може розвинути протягом хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. Попередні ознаки включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції. За таких обставин застосування гідрохлоротіазиду слід припинити та призначити відповідне лікування. Не слід призначати гідрохлоротіазид пацієнтам із ГРДС в анамнезі після застосування гідрохлоротіазиду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Валсартан

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII) протипоказане протягом усього періоду вагітності.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, проте незначне збільшення ризику не можна виключити. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II, ризик тератогенного впливу може існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II потрібно негайно припинити і, якщо необхідно, призначити інший лікарський засіб, дозволений для застосування вагітним.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II і III триместрів вагітності індукує у людини фетотоксичність (послаблення функції нирок, олігогідроамніон, затримка осифікації кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо з II триместру вагітності застосовували АРАII, рекомендовано провести ультразвукове обстеження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа.

Стан новонароджених, матері яких застосовували АРАII, слід ретельно перевіряти щодо розвитку артеріальної гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

Існує обмежений досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у I триместрі вагітності. Введення тіазидного діуретика в порожнину матки призводило до розвитку тромбоцитопенії у плода чи новонародженого, а також до розвитку інших небажаних явищ. Гідрохлоротіазид проникає у плаценту. З огляду на фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду його застосування в II та III триместрах може призвести до загрози фетоплацентарної перфузії та може спричинити такі порушення у плода та новонародженого як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія.

Годування груддю

Через відсутність інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю Ванатекс Комбі не рекомендується застосовувати у цей період.

Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Таким чином, Ванатекс Комбі не рекомендовано застосовувати в період годування груддю.

Якщо вагітність виявлена в період лікування, препарат слід відмінити якнайшвидше.

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

На початку застосування препарату (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу, що може призвести до нещасного випадку. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату Ванатекс Комбі 80 мг/12,5 мг – 1 таблетка 1 раз 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 1 раз 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 в подальшому при застосуванні таблеток 160 мг/25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/12,5 мг (для можливості отримання такого дозування слід застосовувати валсартан та гідрохлоротіазид в іншій лікарській формі). Дозу 320 мг/25 мг призначати пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні дози 320 мг/12,5 мг.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг (2 таблетки 160/12,5 мг).

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 2-4 тижнів. Деяким пацієнтам може потребуватися 4-8 тижнів лікування.

Ванатекс Комбі можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи водою.

Додаткова інформація для особливих груп пацієнтів

Ниркова недостатність

Пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Одночасне застосування валсартану з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказано.

Через наявність гідрохлоротіазиду Ванатекс Комбі протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (ШГФ) < 30 мл/хв та анурією.

Цукровий діабет

Одночасне застосування Ванатексу Комбі з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом протипоказано.

Печінкова недостатність

Для пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг. Корекція дози гідрохлортіазиду не потрібна для пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю. Через те що лікарський засіб Ванатекс Комбі має у своєму складі валсартан, він протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, або пацієнтам з біліарним цирозом або гепатитом (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Підбір дози не потрібний для пацієнтів літнього віку.

Діти.

Препарат Ванатекс Комбі не рекомендується для застосування дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Симптоми. Передозування валсартаном може призвести до помітної артеріальної гіпотензії, що, у свою чергу, може призвести до пригнічення свідомості, циркуляторного колапсу (судинної недостатності) та/або шоку (коми). Крім того, такі ознаки та симптоми можуть виникати через передозування гідрохлортіазиду: нудота, сонливість, гіповолемія та електролітні порушення, пов'язані з серцевими аритміями і м'язовими спазмами.

Лікування. Терапевтичні заходи залежать від часу прийому їжі та типу і тяжкості симптомів, надзвичайно важливою є стабілізація кровообігу.

Терапевтичні заходи залежать від давності застосування надлишкової дози, а також виду та тяжкості симптомів; при цьому першочерговим заходом 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 артеріальній 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 внаслідок його зв'язування з білками плазми, але для виведення з організму гідрохлортіазиду гемодіаліз є ефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції валсартану/гідрохлоротіазиду

З боку обміну речовин та харчування: нечасто – зневоднення.

З боку нервової системи: дуже рідко – запаморочення; нечасто – парестезія, гіпестезія; невідомо – непритомність.

З боку органів зору: нечасто – нечіткість зору, порушення зору; частота невідома – хоріоїдний випіт.

З боку органів слуху: нечасто – дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: нечасто – кашель; невідомо – некардіогенний набряк легенів.

З боку травного тракту: дуже рідко – діарея.

З боку кістково-м'язової системи: нечасто – міалгія (біль у м'язах); дуже рідко – артралгія.

З боку сечовидільної системи: невідомо – порушення функції нирок.

Загальні порушення: нечасто – втома.

Лабораторні показники: невідомо – збільшення сечової кислоти в сироватці крові, збільшення білірубіну та креатиніну в сироватці крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини крові, нейтропенія.

Додаткова інформація за окремими компонентами

Несприятливі побічні реакції, про які повідомлялося раніше, спричинені одним із окремих компонентів, можуть бути також потенційним небажаним впливом Ванатекс Комбі.

-

Побічні реакції валсартану.

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

З боку імунної системи: дуже рідко – некротизуючий васкуліт, реакції гіперчутливості/алергічні реакції.

З боку обміну речовин та харчування: часто – гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія, втрата апетиту; невідомо – збільшення калію в плазмі крові.

З боку органів слуху: нечасто – запаморочення (вертиго).

З боку серцево-судинної системи: невідомо – васкуліт, гіпотензія.

З боку травного тракту: нечасто – біль у животі; дуже рідко – ангіоневротичний набряк кишківника.

З боку гепатобіліарної системи: невідомо – підвищення показників функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові.

З боку шкіри та підшкірних тканин: невідомо – набряк Квінке (ангіоневротичний набряк), висипання, свербіж, бульозний дерматит.

З боку сечовидільної системи: невідомо – ниркова недостатність і порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

З боку дихальної системи: дуже рідко – інфекції верхніх дихальних шляхів.

Побічні реакції гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко застосовували протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж у яких призначали Ванатекс Комбі. Є повідомлення про побічні реакції у пацієнтів, які отримували монотерапію тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид.

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія, іноді з пурпурою; дуже рідко – агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення діяльності кісткового мозку; невідомо – апластична анемія.

З боку імунної системи: дуже рідко – алергічні реакції (реакції гіперчутливості).

З боку обміну речовин: дуже часто – гіпокаліємія, підвищення рівня ліпідів у плазмі крові (в основному при застосуванні високих доз); часто – гіпонатріємія, гіпомагнезіємія, гіперурикемія; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення діабетичних метаболічних станів; дуже рідко – гіпохлоремічний алкалоз.

З боку психіки: рідко – депресія, порушення сну.

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

З боку органів зору: нечасто – нечіткість зору; невідомо – гостра закритокутова глаукома.

З боку серцево-судинної системи: рідко – серцева аритмія; часто – ортостатична гіпотензія, яка може посилюватись при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.

З боку дихальної системи: дуже рідко – дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів, гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС).

З боку травного тракту: часто – втрата апетиту, легка нудота та блювання; рідко – запор, діарея, шлунково-кишковий дискомфорт; дуже рідко – панкреатит.

З боку печінки та жовчного міхура: рідко – холестаза або жовтяниця.

З боку сечовидільної системи: невідомо – порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – кропив'янка та інші види висипань; рідко – світлочутливість; дуже рідко – некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз, системний червоний вовчак, еритематозноподібні реакції, реактивація шкірного червоного вовчака; частота невідома – мультиформна еритема.

З боку статевих органів: часто – імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: невідомо – підвищення температури, астенія.

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

Новоутворення, злоякісні та неспецифічні (в тому числі кісти і поліпи): невідомо – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома).

Опис вибраних побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри: згідно з доступними даними епідеміологічних досліджень існує сукупний дозозалежний зв'язок між ГХТЗ та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми (див. розділ «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод «Польфарма» С. А./

Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Пельплиньська 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.