МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003083-100715
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ВАЛЗ Н

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Валз Н

Международное непатентованное или группировочное название:

валсартан+гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 320 мг + 12,5 мг содержит:

действующие вещества: валсартан 320,00 мг + гидрохлоротиазид 12,50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 156,38 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 144,00 мг, кроскармеллоза натрия - 43,20 мг, Повидон К29-32 - 28,80 мг, тальк - 7,20 мг, магния стеарат - 5,04 мг, кремния диоксид коллоидный - 2,88 мг;

пленочная оболочка: Опадрай II 85G34643 Розовый около 28,8 мг (спирт поливиниловый - 12,67 мг, тальк - 5,76 мг, титана диоксид - 5,49 мг, макрогол 3350 - 3,56 мг, лецитин - 1,01 мг, Краситель железа оксид красный - 0,20 мг, Краситель железа оксид желтый - 0,12 мг).

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 320 мг + 25 мг содержит:

действующие вещества: валсартан 320,00 мг + гидрохлоротиазид 25,00 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 143,88 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 144,00 мг, кроскармеллоза натрия - 43,20 мг, Повидон К29-32 - 28,80 мг, тальк - 7,20 мг, магния стеарат - 5,04 мг, кремния диоксид коллоидный - 2,88 мг;

пленочная оболочка: Опадрай II 85G32408 Желтый около 28,8 мг (спирт поливиниловый - 12,67 мг, тальк - 5,76 мг, титана диоксид - 3,95 мг, макрогол 3350 - 3,56 мг, лецитин - 1,01 мг, Краситель железа оксид красный - 0,03 мг, Краситель железа оксид желтый - 1,82 мг).

Описание

Таблетки 320 мг + 12,5 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «V» с одной стороны и «H» с другой стороны таблетки.

Таблетки 320 мг + 25 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской с одной стороны, двумя боковыми рисками, с гравировкой «V» с одной стороны (на одной половине таблетке, на стороне с риской) и «H» с другой стороны таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик)

Код АТХ: C09DA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Валз Н – комбинированный гипотензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II (АРАII) и тиазидный диуретик.

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

Валсартан – активный специфический АРАII. Он избирательно блокирует рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за вазопрессорное действие ангиотензина II. Увеличение в сыворотке крови концентрации ангиотензина II вследствие блокады валсартаном AT_1-рецепторов может приводить к стимуляции незаблокированных AT_2-рецепторов, что уравновешивает вазопрессорные эффекты, связанные с возбуждением AT_1-рецепторов.

Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Так как валсартан не ингибирует АПФ, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II и вызывающий разрушение брадикинина, развитие побочных эффектов, связанных с накоплением брадикинина, маловероятно.

При сравнении валсартана с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациентов, получавших валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% против 7,9%, соответственно). В клиническом исследовании, включающем пациентов, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком – в 19,0% случаев, в то время как в группе пациентов, получивших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ($p < 0,05$).

Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие большое значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). Подавление ко-транспортной системы Na^+ и Cl^-, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^- в данной системе. В результате этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы крови, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.

Фармакокинетика

Валсартан

Всасывание

После приема валсартана внутрь его максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Среднее значение абсолютной биодоступности - 23%. При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48%, хотя, начиная примерно с 8-го часа после приема препарата, концентрации валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается

клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения (V_d) валсартана в период равновесного состояния после внутривенного (в/в) введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбуминами.

Метаболизм

Валсартан не подвергается существенной биотрансформации (только около 20% принятой внутрь дозы выводится в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит обнаруживается в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Выведение

Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер (период полувыведения начальной фазы ($T_{1/2\alpha}$) менее 1 часа и конечной фазы ($T_{1/2\beta}$) около 9 часов). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83%) и почками (около 13%). После в/в введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). Период полувыведения ($T_{1/2}$) валсартана составляет 6 часов.

В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении валсартана изменений фармакокинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана 1 раз в сутки кумуляция незначительная. Концентрации валсартана в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковы.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида происходит быстро, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – около 2 часов.

В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. Одновременный прием гидрохлоротиазида с пищей может приводить как к увеличению, так и уменьшению системной доступности по сравнению с приемом натощак, однако величина этих эффектов мала и не имеет большого клинического значения. При приеме внутрь абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет 70%.

Распределение

Фармакокинетика гидрохлоротиазида в фазах распределения и выведения описывается в целом биэкспоненциальной нисходящей кривой. Видимый объем распределения составляет 4-8 л/кг. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами) составляет 40-70%. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрации, приблизительно в три раза превышающей плазменную.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид выводится практически в неизмененном виде.

Выведение

Период полувыведения конечной фазы составляет 6-15 часов. При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не изменяется, при назначении препарата однократно в сутки накопление гидрохлоротиазида минимально. Более 95% абсорбировавшейся дозы выводится в неизмененном виде почками.

Валсартан/гидрохлоротиазид

При совместном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида уменьшается примерно на 30%. Одновременный прием гидрохлоротиазида, со своей стороны, не оказывает существенного влияния на фармакокинетику валсартана. Отмеченное взаимодействие не оказывает влияния на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. В контролируемых клинических исследованиях был выявлен выраженный антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У некоторых пациентов пожилого возраста системная биодоступность валсартана выше таковой у пациентов молодого возраста, однако, не было выявлено, что это имеет какое-либо клиническое значение.

Немногочисленные данные позволяют предположить, что у пациентов пожилого возраста (как здоровых, так и страдающих артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-70 мл/мин/1,73 м^2.

В настоящее время нет данных по применению комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) и у

пациентов, получающих гемодиализ. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками плазмы крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно выводить из организма гидрохлоротиазид.

При наличии почечной недостаточности средние пики концентрации в плазме крови и значение AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени тяжести период полувыведения увеличивается практически вдвое.

Пациенты с нарушением функции печени

AUC валсартана у пациентов с легкими (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренными (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени была в 2 раза больше, чем у здоровых добровольцев. В настоящее время нет данных по применению комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени.

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

Противопоказано применение препарата Валз Н пациентам с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, обструкцией желчевыводящих путей (билиарный цирроз печени и холестаз).

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонамида, или любому другому компоненту препарата;
- беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания;
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз печени и холестаз;
- анурия, тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории пациентов до настоящего времени не установлены);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;

- одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат).

С осторожностью

Если у Вас имеется одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсберегающими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными средствами, которые могут вызвать повышение содержания калия в крови (например, гепарином).

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, при наличии состояний, сопровождающихся водно-электролитными нарушениями: нефропатия, протекающая с потерей солей, и преренальные (кардиогенные) нарушения функции почек, у пациентов с гипокалиемией, гипомагниемией, гипонатриемией, гиперкальциемией.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или со снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (например, получающих высокие дозы диуретиков), с умеренно выраженными нарушениями функции печени, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса по классификации NYHA, митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, системной красной волчанкой, первичным гиперальдостеронизмом, сахарным диабетом, гиперурикемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, у пациентов с закрытоугольной глаукомой, а также у пациентов после трансплантации почки.

Следует соблюдать особую осторожностью при одновременном применении препарата у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком либо ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии АРАII или ингибиторами АПФ.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Как любой другой препарат, оказывающий влияние на РААС, препарат Валз Н не должен применяться у женщин, планирующих беременность. При назначении любого препарата,

воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать женщин детородного возраста о потенциальной опасности применения этих препаратов во время беременности.

Применение препарата Валз Н при беременности противопоказано, так как, учитывая механизм действия АРАII, нельзя исключить риск для плода. Действие ингибиторов АПФ (препаратов, также оказывающих влияние на РААС) на плод, в случае их применения во II и III триместрах беременности, может приводить к его повреждению и гибели.

По ретроспективным данным при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности повышается риск рождения детей с врожденными дефектами. Имеются сообщения о самопроизвольных абортах, олигогидрамнионе (маловодии) и нарушениях функции почек у новорожденных, матери которых во время беременности неумышленно получали валсартан.

Введение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, в полость матки приводило к развитию желтухи или тромбоцитопении у плода или в неонатальном периоде, а также к развитию других нежелательных явлений, которые отмечаются в последующем у взрослых.

Если беременность диагностирована в период лечения препаратом Валз Н, его следует отменить как можно быстрее.

Неизвестно, выделяется ли валсартан в грудное молоко. В экспериментальных исследованиях показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих животных.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком, поэтому противопоказано применять Валз Н в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Перед началом терапии препаратом Валз Н необходимо скорректировать водно-электролитные нарушения (смотри разделы *С осторожностью* и *Особые указания*).

Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой.

Препарат Валз Н назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Рекомендуется подбор дозы препарата в зависимости от индивидуального антигипертензивного эффекта. С целью снижения вероятности развития выраженного снижения АД и проявления других нежелательных явлений рекомендуется постепенно повышать дозу препарата Валз Н на каждом из этапов подбора дозы. Препарат Валз Н доступен в следующих фиксированных дозах активных компонентов валсартан/гидрохлоротиазид – 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг, 320/12,5 мг или 320/25 мг.

В случаях, когда это приемлемо, у пациентов с неадекватным контролем АД при монотерапии валсартаном или гидрохлоротиазидом возможен переход на комбинированный препарат Валз Н с фиксированными дозами активных компонентов с предшествующим этапом титрования доз валсартана и гидрохлоротиазида.

После начала лечения препаратом Валз Н необходим контроль АД. При отсутствии адекватного контроля АД доза препарата Валз Н может быть постепенно увеличена с повышением дозы препарата до максимальных суточных доз по валсартану 320 мг+25 мг или 320+12,5 мг.

Максимальное снижение АД обычно достигается за 2-4 недели терапии. Однако некоторым пациентам может потребоваться от 4 до 8 недель лечения для достижения адекватного контроля АД. Это следует принимать во внимание в период титрования дозы.

Если не наблюдается ожидаемого эффекта снижения АД в течение 8 недель терапии препаратом Валз Н в дозе 320 мг+25 мг, то лечащему врачу следует рассмотреть иную схему лечения (назначить дополнительно какой-либо гипотензивный препарат или перейти на лечение другим гипотензивным препаратом).

Пациентам *со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек* (СКФ $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м^2) изменений дозы препарата не требуется. В виду того, что одним из активных веществ является гидрохлоротиазид, препарат Валз Н противопоказан для приема пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2).

У пациентов с *легкими* (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) *и умеренными* (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) *нарушениями функции печени* без сопутствующих явлений холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг. Препарат Валз Н противопоказан для приема пациентам с *тяжелыми* (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени.

Не требуется коррекции дозы *пожилым пациентам*.

Препарат Валз Н противопоказан *детям и подросткам до 18 лет* в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности.

Побочное действие

Нежелательные явления (НЯ) по данным клинических и постмаркетинговых исследований встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо.

На фоне терапии препаратом Валз Н возможно возникновение НЯ, отмечавшихся как при применении валсартана и гидрохлоротиазида в отдельности, так и не выявленных в ходе клинических исследований препарата Валз Н.

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥10%); часто (≥1% и <10%); нечасто (≥0,1% и <1%); редко (≥0,01% и <0,1%); очень редко (<0,01%), частота неизвестна (частоту развития по имеющимся данным установить невозможно).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – снижение ОЦК.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – парестезия; очень редко – головокружение; частота неизвестна – обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – выраженное снижение АД, периферические отеки.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель; частота неизвестна – некардиогенный отек легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – тошнота; очень редко – диарея.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – миалгия; очень редко – артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – нарушение функции почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, повышение билирубина в сыворотке крови, повышение креатинина в сыворотке крови, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови, нейтропения.

Следующие НЯ наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией во время клинических исследований препарата Валз Н без очевидной связи с приемом препарата: боль в животе, боли в верхней части живота, тревога, артрит, астения, боль в спине, бронхит (в том числе острый), боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовые кровотечения, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезии, гриппоподобное состояние, бессонница, растяжение связок, мышечные спазмы, мышечный гипертонус, заложенность носа, назофарингит, тошнота, боль в шее, периферические отеки, средний отит, боль в конечностях, учащенное сердцебиение, боль в гортани и глотке, пирексия, поллакиурия, гипертермия, синусит, сонливость, инфекции

верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушения зрения.

Ниже приведены НЯ, отмечавшиеся на фоне приема каждого из компонентов в отдельности:

Валсартан

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – явления гиперчувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – ангионевротический отек, кожная сыпь, кожный зуд, буллезный дерматит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – почечная недостаточность.

Следующие НЯ наблюдались во время клинических исследований валсартана у пациентов с артериальной гипертензией независимо от их причинно-следственной связи с исследуемым препаратом: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Гидрохлоротиазид

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида), часто – гипомагниемия и гиперурикемия; редко – гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения сахарного диабета, очень редко – гипохлоремический алкалоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой; очень редко – агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, лейкопения; частота неизвестна – апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности.

Нарушения психики: редко – нарушения сна, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – головная боль, парестезия, головокружение.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств).

Нарушения со стороны сердца: редко – аритмии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – респираторный дистресс-синдром, включая отек легких и пневмонит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – снижение аппетита, умеренно выраженная тошнота, рвота; редко – дискомфорт в животе, запор, диарея; очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – внутрипеченочный холестаз или желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – крапивница и другие виды кожной сыпи; редко – фотосенсибилизация; очень редко – некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки, частота неизвестна – мультиформная эритема.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – импотенция.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушение зрения (особенно в первые несколько недель лечения); частота неизвестна – острый приступ закрытоугольной глаукомы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – острая почечная недостаточность, нарушение функции почек.

Нарушение со стороны мышц, скелета и соединительной ткани: частота неизвестна – мышечные спазмы.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна – гипертермия, астения.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы: при передозировке валсартана можно ожидать развитие выраженного снижения АД вплоть до угнетения сознания, сосудистого коллапса и/или шока с летальным исходом. При передозировке гидрохлоротиазидом возможно появление следующих симптомов: тошнота, сонливость, гиповолемия, нарушения ритма сердца и мышечные спазмы, вызванные нарушением водно-электролитного баланса.

Лечение: симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. В случае раннего выявления передозировки препарата рекомендовано вызвать у пациента рвоту. В случае возникновения выраженного снижения АД рекомендована в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида, сопровождающаяся регулярным контролем деятельности сердца и дыхательной системы, ОЦК и количества выделяемой мочи. На необходимый для терапии период времени пациента следует уложить, приподняв ему ноги.

Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками плазмы крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно вывести из организма гидрохлоротиазид.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида

Лекарственные средства, совместное применение с которыми следует избегать:

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРАII или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Валз Н, поскольку почечный клиренс препаратов лития снижается под воздействием тиазидных диуретиков.

Лекарственные средства, совместное применение с которыми требует осторожности:

Гипотензивные препараты

Возможно усиление антигипертензивного эффекта при совместном применении с другими средствами, снижающими артериальное давление (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гуанетидин, метилдопа, вазодилататоры, прямые ингибиторы ренина, АРАII).

Прессорные амины

Возможно ослабление действия прессорных аминов (норэпинефрина, эпинефрина), не

требующее прекращения совместного применения.

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

НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов рецепторов к ангиотензину II, так и гидрохлоротиазида при одновременном приеме. Одновременный прием препарата Валз Н и НПВП может привести к нарушению функции почек и повышению содержания калия в сыворотке крови. При необходимости совместного применения препарата Валз Н и НПВП перед началом лечения необходимо оценить функцию почек и скорректировать водно-электролитные нарушения.

Лекарственные взаимодействия для валсартана

Лекарственные средства, совместное применение с которыми следует избегать:

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, биологически активных добавок, содержащих калий; калийсодержащих заменителей пищевой соли; других лекарственных средств, повышающих содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина) требует соблюдения мер предосторожности, (в том числе, частого определения содержания калия в крови).

Двойная блокада РААС

При лечении препаратами, влияющими на РААС, особенно при их комбинации, у чувствительных пациентов сообщалось о выраженном снижении АД, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушении функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Требуется соблюдать осторожность при комбинации АРАII, включая валсартан, с другими препаратами, блокирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

Одновременный прием АРАII, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказан.

Белки-переносчики

По результатам исследования *in vitro* на культурах печени валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное назначение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (C_{max} и AUC).

Отсутствие лекарственного взаимодействия:

Не было отмечено клинически значимых взаимодействий при проведении монотерапии валсартаном на фоне применения следующих лекарственных средств: циметидин,

варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Лекарственные взаимодействия для гидрохлоротиазида

Литий

При одновременном применении с ингибиторами АПФ и диуретиками сообщалось о случаях обратимого повышения плазменной концентрации лития и его токсического действия. Изучения совместного применения гидрохлоротиазида с валсартаном и препаратами лития не проводилось. Поэтому при одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов, содержащих литий, рекомендуется контролировать концентрацию лития в крови.

Другие гипотензивные препараты

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

Кураreподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие недеполяризующих миорелаксантов.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в крови

Риск гипокалиемии, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении глюкокортикостероидов (ГКС), слабительных средств, адренокортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина, ацетилсалициловой кислоты или ее производных и антиаритмических препаратов.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови

Гипонатриемический эффект, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами (карбамазепин) и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном совместном назначении гидрохлоротиазида вместе с вышеуказанными препаратами.

Лекарственные средства, способные спровоцировать полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт":

- Антиаритмические средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические средства класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид), соталол.
- Некоторые антипсихотические средства (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд,

амисульприд, тиаприд, пиозид, галоперидол, дроперидол).

- Другие препараты (бепридил, цисаприд, дифеманил, эритроицин в/в, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин в/в).

В виду риска развития гипокалиемии гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью одновременно с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Гипогликемические средства

Тиазидные диуретики могут изменять толерантность к глюкозе, в связи с чем может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь.

Метформин следует применять с осторожностью из-за риска развития молочнокислого ацидоза, вызванного возможными нарушениями функции почек, связанными с приемом гидрохлоротиазида.

Бета-адреноблокаторы и диазоксид

Одновременный прием тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-адреноблокаторами может увеличить риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, в том числе гидрохлоротиазид, могут усилить гипергликемический эффект диазоксида.

Лекарственные препараты, предназначенные для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических средств (пробенецид или сульфинпиразон), поскольку гидрохлоротиазид может увеличивать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Одновременный прием тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, может повысить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Сердечные гликозиды

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

НПВП

Одновременное применение НПВП и гидрохлоротиазида может привести к снижению диуретического и антигипертензивного эффектов последнего. Сопутствующая гиповолемия может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности.

Н- и м-холиноблокаторы

Н- и м-холиноблокаторы (в том числе атропин, бипериден) могут повышать биодоступность гидрохлоротиазида, что связано со снижением перистальтики ЖКТ и

скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида.

Анионообменные смолы

Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола. Гидрохлоротиазид следует принимать либо за 4 часа, либо через 4-6 часов после приема указанных соединений.

Витамин D и соли кальция

Одновременны прием гидрохлоротиазида с витамином D или препаратами кальция может приводить к гиперкальциемии, вследствие усиления реабсорбции кальция.

Циклоспорин

При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения течения подагры.

Метилдопа

Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном назначении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Другие виды взаимодействия

Одновременное назначение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может привести к увеличению риска развития побочных эффектов амантадина; уменьшению выведения почками препаратов, обладающих цитотоксическим действием, (например, циклофосфамида, метотрексата), к потенцированию их миелосупрессивного действия.

Этанол, барбитураты и наркотические средства

Их совместное применение с гидрохлоротиазидом может потенцировать развитие ортостатической гипотензии.

Йодоконтрастные вещества

При приеме йодоконтрастных веществ в высоких дозах на фоне сниженного ОЦК в виду приема диуретиков существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности. До начала приема препарата Валз Н следует восполнить ОЦК.

Особые указания

Изменения содержания электролитов сыворотки крови

Валсартан

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, или с другими препаратами, которые могут вызывать повышение содержания калия в крови

(например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

Гидрохлоротиазид

Тиазидные диуретики из-за способности снижать содержание калия и магния в сыворотке крови должны с осторожностью применяться у пациентов с состояниями, сопровождающимися электролитными нарушениями: нефропатия, сопровождающаяся потерей солей, и преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек. При возникновении клинических проявлений гипокалиемии (мышечной слабости, парезов, изменений показателей ЭКГ) лечение препаратом Валз Н следует прекратить. Перед началом применения препарата необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. Всем пациентам, принимающим препараты, содержащие тиазидные диуретики, необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови, в особенности калия.

При применении препарата Валз Н следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию. Гипонатриемия в этих случаях редко сопровождается неврологической симптоматикой. Необходим регулярный контроль содержания натрия в плазме крови.

Дефицит в организме натрия и/или снижение ОЦК

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, в том числе гидрохлоротиазид, необходимо наблюдать за появлением клинических симптомов дефицита натрия в организме и/или снижения ОЦК.

У пациентов с выраженным дефицитом натрия в организме и/или сниженным ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях после начала терапии препаратом Валз Н может развиваться выраженное снижение АД, сопровождающееся клиническими проявлениями. До начала лечения препаратом Валз Н необходимо скорректировать содержание натрия в организме и/или восполнить ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем.

В случае развития выраженного снижения АД пациента следует уложить и, при необходимости, провести в/в инфузию 0,9% раствором натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Валз Н может быть продолжено.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Валз Н может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Валз Н должен применяться с осторожностью.

Первичный гиперальдостеронизм

Препарат не эффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.

Аортальный и митральный стеноз, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при приеме других вазодилатирующих средств следует соблюдать осторожность при приеме препарата Валз Н у пациентов с аортальным или митральным стенозом и обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Нарушение функции почек

Пациентам *со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек* (СКФ $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м^2) изменений дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушением функции почек при приеме препарата Валз Н требуется периодический мониторинг концентрации калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Трансплантация почки

Нет опыта применения комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки.

Нарушение функции печени

У пациентов с *легкими* (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) *и умеренными* (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) *нарушениями функции печени* без сопутствующих явлений холестаза препарат Валз Н следует применять с осторожностью.

Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по классификации NYHA), в том числе после перенесенного инфаркта миокарда.

У пациентов, функция почек которых зависит от состояния РААС (например, пациенты с хронической сердечной недостаточностью), терапия ингибиторами АПФ и АРАII может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, в редких случаях – острой почечной недостаточностью.

Обследование пациентов с недостаточностью кровообращения и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, должно включать исследование функции почек.

Системная красная волчанка

Имеются сообщения об обострении и ухудшении течения заболеваний соединительной ткани (например, системной красной волчанки) при применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина, триглицеридов

и мочевой кислоты в сыворотке крови. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

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

Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут вызывать незначительное повышение содержания кальция в плазме крови при отсутствии сопутствующих нарушений обмена кальция. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (≥12 мг/дл) или не отвечающая на отмену препарата может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения обмена кальция. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения в паращитовидных железах.

До проведения исследования паращитовидных желез необходимо отменить прием тиазидных диуретиков.

Реакции гиперчувствительности

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

При лечении валсартаном были сообщения о развитии ангионевротического отека, сопровождающегося отеком гортани и голосовых складок, приводящего к обструкции дыхательных путей, и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка. У некоторых пациентов из этой группы возникал ранее ангионевротический отек на фоне приема других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат Валз Н следует немедленно отменить, после чего возобновление препарата Валз Н запрещено.

Реакции фоточувствительности

При приеме тиазидных диуретиков сообщалось о развитии реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности рекомендуется прекратить прием препарата Валз Н. В случае необходимости возобновления приема диуретика необходимо избегать воздействия ультрафиолетового излучения.

Острый приступ закрытоугольной глаукомы

На фоне применения гидрохлоротиазида отмечались случаи транзиторной миопии и острого развития закрытоугольной глаукомы. Фактором риска острого развития закрытоугольной глаукомы могу быть анамнестические данные об аллергических реакциях на сульфаниламид и пенициллин. Симптомы: внезапное начало, резкое

снижение зрения или боль в глазу, обычно возникающие в период от нескольких часов до недели после начала терапии. Нелеченная закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо прекратить прием гидрохлоротиазида. Дополнительное медикаментозное или хирургической лечение может потребоваться, если внутриглазное давление после отмены препарата не снижается.

Результаты допинг-контроля

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Поскольку на фоне терапии препаратом возможно развитие таких НЯ как головокружение или обморок, пациентам, принимающим препарат Валз Н, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 320 мг+12,5 мг, 320 мг+25 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал.

По 1, 2, 4 блистера по 7 таблеток; по 1, 2, 3, 9, 10 блистеров по 10 таблеток; по 4 или 7 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Владелец регистрационного удостоверения: «Актавис Групп ПТС ехф.», Исландия. Произведено: "Балканфарма-Дупница" АД, ул. Самоковское шоссе 3, Дупница 2600, Болгария.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Медицинский директор ООО «Актавис» Вильчинская М. Ю.