МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002667-031221
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

Изменение № 1

Дата внесения изменения «____» 031221 _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав 1 таблетка (80 мг + 12,5 мг) содержит: *Активные вещества:* валсартан – 80,000 мг; гидрохлоротиазид – 12,500 мг; *Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 44,000 мг; кроскармеллоза натрия – 10,500 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 1,125 мг; магния стеарат – 1,875 мг. *Состав оболочки (Advantia Prime):* гипромеллоза-6 cP – 2,344 мг; макрогол-400 – 0,469 мг; титана диоксид (Е 171) – 0,907 мг; железа оксид красный (Е 172) – 0,030 мг. 1 таблетка (160 мг + 12,5 мг) содержит: *Активные вещества:* валсартан – 160,00 мг; гидрохлоротиазид – 12,500 мг;	**Состав** 1 таблетка (80 мг + 12,5 мг) содержит: *Действующие вещества:* валсартан – 80,000 мг; гидрохлоротиазид – 12,500 мг; *Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат; кроскармеллоза натрия; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат. *Пленочная оболочка (Покрытие Тип 2):* гипромеллоза-6 cP; макрогол-400; титана диоксид (Е 171); железа оксид красный (Е 172). 1 таблетка (160 мг + 12,5 мг) содержит: *Действующие вещества:* валсартан – 160,00 мг; гидрохлоротиазид – 12,500 мг; *Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат; кроскармеллоза натрия; кремния

Старая редакция	Новая редакция
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100,500 мг; кроскармеллоза натрия – 21,000 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 2,250 мг; магния стеарат – 3,750 мг. *Состав оболочки (Advantia Prime):* гипромеллоза-6 сР – 4,6875 мг; макрогол-400 – 0,9375 мг; титана диоксид (Е 171) – 0,0750 мг; железа оксид красный (Е 172) – 1,6800 мг; железа оксид желтый (Е 172) – 0,1125 мг; железа оксид черный (Е 172) – 0,0075 мг. 1 таблетка (160 мг + 25 мг) содержит: *Активные вещества:* валсартан – 160,000 мг; гидрохлоротиазид – 25,000 мг; *Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 88,000 мг; кроскармеллоза натрия – 21,000 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 2,250 мг; магния стеарат – 3,750 мг. *Состав оболочки (Advantia Prime):* гипромеллоза-6 сР – 4,6875 мг; макрогол-400 – 0,9375 мг; титана диоксид (Е 171) – 1,4700 мг; железа оксид красный (Е 172) – 0,1200 мг; железа оксид желтый (Е 172) – 0,2625 мг; железа оксид черный (Е 172) – 0,0225 мг.	диоксид коллоидный безводный; магния стеарат. *Пленочная оболочка (Покрытие Тип 3):* гипромеллоза-6 сР; макрогол-400; титана диоксид (Е 171); железа оксид красный (Е 172); железа оксид желтый (Е 172); железа оксид черный (Е 172). 1 таблетка (160 мг + 25 мг) содержит: *Действующие вещества:* валсартан – 160,000 мг; гидрохлоротиазид – 25,000 мг; *Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат; кроскармеллоза натрия; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат. *Пленочная оболочка (Покрытие Тип 4):* гипромеллоза-6 сР; макрогол-400; титана диоксид (Е 171); железа оксид красный (Е 172); железа оксид желтый (Е 172); железа оксид черный (Е 172).
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин – комбинированный гипотензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II (АРАII) и тиа-	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин – комбинированный гипотензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II (АРАII) и тиа-

Старая редакция	Новая редакция
зидный 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 сильным сосудосуживающим средством, ангиотензин II вызывает прямой прессорный ответ. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке ионов натрия. Валсартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II. Оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы подтипа AT_1, ответственные за вазопрессорное действие ангиотензина II. Увеличение в сыворотке крови концентрации ангиотензина II вследствие блокады валсартаном AT_1-рецепторов может стимулировать свободные рецепторы подтипа AT_2, что уравновешивает эффекты, связанные со стимуляцией AT_1-рецепторов. Не обладает агонистической активностью в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецеп-	зидный 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 сильным сосудосуживающим средством, ангиотензин II вызывает прямой прессорный ответ. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке ионов натрия. Валсартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II. Оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы подтипа AT_1, ответственные за вазопрессорное действие ангиотензина II. Увеличение в сыворотке крови концентрации ангиотензина II вследствие блокады валсартаном AT_1-рецепторов может стимулировать свободные рецепторы подтипа AT_2, что уравновешивает эффекты, связанные со стимуляцией AT_1-рецепторов. Не обладает агонистической активностью в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецеп-

Старая редакция	Новая редакция
торам подтипа AT_2. Не ингибирует АПФ. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. 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 и хлора. Подавление ко-транспортной системы натрия и хлора, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов хлора, в результате чего экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.	торам подтипа AT_2. Не ингибирует АПФ. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. 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 и хлора. Подавление ко-транспортной системы натрия и хлора, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов хлора, в результате чего экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови. Немеланомный рак кожи (НРК): на основании доступных данных эпидемиологических исследований была выявлена связь между суммарной дозой гидрохлоротиазида (ГХТ) и частотой развития немеланомного рака кожи (НРК). Одно из исследова-

Старая редакция	Новая редакция
	ний включало 71533 случая базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы; 1430833 и 172462 человека вошли в группу контроля, соответственно. Применение гидрохлоротиазида (ГХТ) в высоких дозах (суммарная доза ≥50,000 мг) ассоциировалось с увеличением скорректированного отношения шансов до 1,29 (95% ДИ 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы (БКК) и 3,98 (95% ДИ 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы (ПКК). Наглядная связь с величиной суммарной дозы наблюдалась как в случае базальноклеточной карциномы (БКК), так и для плоскоклеточной карциномы (ПКК). В другом исследовании была показана возможная связь между развитием рака губы (плоскоклеточной карциномы, ПКК) и величиной дозы гидрохлоротиазида (ГХТ): 633 пациентам с раком губы соответствовали 63067 человек из контрольной популяции, при создании выборки, основанной на заданном риске. Была выявлена наглядная связь с величиной суммарной дозы с увеличением скорректированного отношения шансов от 2,1 (95% ДИ 1,7-2,6) до 3,9 (3,0-4,9) в случае использования в высоких дозах (~25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) для использования в самой высокой суммарной дозе (~100000 мг) (см. также разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика Валсартан *Всасывание.* После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) валсартана в плазме крови достигается через 2-4 часа. Средняя величина биодоступности составляет 23%. При приеме валсартана одновременно с пищей отмечается уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 48%, хотя приблизительно через 8 ч после приема препарата концентрации валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей выравниваются. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно назначать вне зависимости от времени приема пищи. *Распределение.* Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбумином. После внутривенного введения валсартана объем распределения в период равновесного состояния составляет около 17 л, что указывает на то, что валсартан не распределяется в тканях в значительной степени. *Метаболизм.* Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% дозы определяется в виде метаболитов). Гидрокси-метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее	***Фармакокинетика*** Валсартан *Всасывание.* После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) валсартана в плазме крови достигается через 2-4 часа. Средняя величина биодоступности составляет 23%. При приеме валсартана одновременно с пищей отмечается уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 48%, хотя приблизительно через 8 ч после приема препарата концентрации валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей выравниваются. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно назначать вне зависимости от времени приема пищи. *Распределение.* Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбумином. После внутривенного введения валсартана объем распределения в период равновесного состояния составляет около 17 л, что указывает на то, что валсартан не распределяется в тканях в значительной степени. *Метаболизм.* Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% дозы определяется в виде метаболитов). Гидрокси-метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее

Старая редакция	Новая редакция
10% от AUC валсартана). Данный метаболит фармакологически неактивен. *Выведение.* Фармакологическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер (период полувыведения $T_{1/2\alpha}$ < 1 ч и $T_{1/2\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы) преимущественно в неизмененном виде. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов. В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении валсартана изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана 1 раз в сутки кумуляция незначительная. Концентрации валсартана в плазме крови у женщин и мужчин одинаковы. <u>Гидрохлоротиазид</u> *Всасывание.* После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида происходит быстро, время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) – около 2 ч. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. Одновременный прием гидрохлоротиазида с пищей может приводить как к увеличению, так и умень-	10% от AUC валсартана). Данный метаболит фармакологически неактивен. *Выведение.* Фармакологическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер (период полувыведения $T_{1/2\alpha}$ < 1 ч и $T_{1/2\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы) преимущественно в неизмененном виде. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов. В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении валсартана изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана 1 раз в сутки кумуляция незначительная. Концентрации валсартана в плазме крови у женщин и мужчин одинаковы. <u>Гидрохлоротиазид</u> *Всасывание.* После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида происходит быстро, время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) – около 2 ч. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. Одновременный прием гидрохлоротиазида с пищей может приводить как к увеличению, так и умень-

Старая редакция	Новая редакция
шению системной биодоступности по сравнению с приемом натощак, однако величина этих эффектов мала и клинически незначима. При приеме внутрь абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет 70%.	шению системной биодоступности по сравнению с приемом натощак, однако величина этих эффектов мала и клинически незначима. При приеме внутрь абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет 70%.
Распределение. Фармакокинетика гидрохлоротиазида в фазах распределения и выведения в целом описывается 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, в три раза превышающей плазменную.	*Распределение.* Фармакокинетика гидрохлоротиазида в фазах распределения и выведения в целом описывается 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, в три раза превышающей плазменную.
Метаболизм. Гидрохлоротиазид элиминируется в практически неизмененном виде.	*Метаболизм.* Гидрохлоротиазид элиминируется в практически неизмененном виде.
Выведение. Период полувыведения ($T_{1/2}$) конечной фазы составляет 6-15 ч.	*Выведение.* Период полувыведения ($T_{1/2}$) конечной фазы составляет 6-15 ч.
При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не изменяется, при назначении препарата однократно в сутки накопление препарата минимально. Более 95% абсорбировавшейся дозы выводится почками в неизмененном виде.	При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не изменяется, при назначении препарата однократно в сутки накопление препарата минимально. Более 95% абсорбировавшейся дозы выводится почками в неизмененном виде.
Валсартан/гидрохлоротиазид	Валсартан/гидрохлоротиазид
При совместном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида снижается примерно на 30%. Сопутствующий прием гидрохлоротиазида не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Отмеченное взаимо-	При совместном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида снижается примерно на 30%. Сопутствующий прием гидрохлоротиазида не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Отмеченное взаимо-

Старая редакция	Новая редакция
действие не оказывает влияния на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. Отчетливый антигипертензивный эффект данной комбинации превышает эффект каждого из компонентов в отдельности. *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов* *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)* У некоторых пациентов пожилого возраста AUC валсартана была несколько больше, чем у пациентов молодого возраста, однако это не было клинически значимым. Ограниченные данные позволяют предположить, что у пациентов пожилого возраста (как здоровых, так и пациентов с артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев. *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с клиренсом креатинина (КК) 30-70 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. В настоящее время нет данных по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и у пациентов, получающих гемодиализ. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно выводить из организма гидрохлоротиазид.	действие не оказывает влияния на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. Отчетливый антигипертензивный эффект данной комбинации превышает эффект каждого из компонентов в отдельности. *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов* *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)* У некоторых пациентов пожилого возраста AUC валсартана была несколько больше, чем у пациентов молодого возраста, однако это не было клинически значимым. Ограниченные данные позволяют предположить, что у пациентов пожилого возраста (как здоровых, так и пациентов с артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев. *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с клиренсом креатинина (КК) 30-70 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. В настоящее время нет данных по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и у пациентов, получающих гемодиализ. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно выводить из организма гидрохлоротиазид.

Старая редакция	Новая редакция
При наличии почечной недостаточности средние пики концентрации в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести период полувыведения увеличивается практически вдвое.	При наличии почечной недостаточности средние пики концентрации в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести период полувыведения увеличивается практически вдвое.
Пациенты с нарушением функции печени	*Пациенты с нарушением функции печени*
У пациентов с нарушениями функции печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести AUC валсартана в среднем в 2 раза больше по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела).	У пациентов с нарушениями функции печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести AUC валсартана в среднем в 2 раза больше по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела).
Фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не проводилось.	Фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не проводилось.
Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на кинетику гидрохлоротиазида, коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется.	Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на кинетику гидрохлоротиазида, коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется.
Противопоказано применение препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин пациентам с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени. У пациентов с обструкцией желчевыводящих путей препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин следует при-	Противопоказано применение препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин пациентам с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени. У пациентов с обструкцией желчевыводящих путей препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин следует при-

Старая редакция	Новая редакция
менять с осторожностью.	менять с осторожностью.
Побочное действие *Указанные ниже побочные эффекты приведены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000, < 1/100); редко (≥ 1/10 000, < 1/1 000) и очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).* Нежелательные явления носили в целом слабовыраженный и преходящий характер. <u>Комбинация валсартан/гидрохлоротиазид</u> *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто – дегидратация. *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:* редко – 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 неиз-	**Побочное действие** *Указанные ниже побочные эффекты приведены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000, < 1/100); редко (≥ 1/10 000, < 1/1 000) и очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).* Нежелательные явления носили в целом слабовыраженный и преходящий характер. <u>Комбинация валсартан/гидрохлоротиазид</u> *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто – дегидратация. *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:* редко – 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 неиз-

Старая редакция	Новая редакция
вестна – некардиогенный отек легких. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* нечасто – тошнота; очень редко – диарея. *Нарушения со стороны скелетно-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 концентрации билирубина в сыворотке крови, повышение креатинина в сыворотке крови, гипокалиемия, гипонатриемия, нейтропения, повышение азота мочевины крови. *Аллергические реакции:* редко – ангионевротический отек (отек Квинке). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто – повышенная утомляемость; очень редко – носовое кровотечение, вирусная инфекция, лихорадка. В клинической практике применения комбинации валсартан/гидрохлоротиазид также наблюдались следующие побочные эффекты (частота неизвестна): боль в животе, боли в верхней части живота, тревога, артрит, астения, боль в спине, бронхит (в т.ч.	вестна – некардиогенный отек легких. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* нечасто – тошнота; очень редко – диарея. *Нарушения со стороны скелетно-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 концентрации билирубина в сыворотке крови, повышение креатинина в сыворотке крови, гипокалиемия, гипонатриемия, нейтропения, повышение азота мочевины крови. *Аллергические реакции:* редко – ангионевротический отек (отек Квинке). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто – повышенная утомляемость; очень редко – носовое кровотечение, вирусная инфекция, лихорадка. В клинической практике применения комбинации валсартан/гидрохлоротиазид также наблюдались следующие побочные эффекты (частота неизвестна): боль в животе, боли в верхней части живота, тревога, артрит, астения, боль в спине, бронхит (в т.ч.

Старая редакция	Новая редакция
острый), боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовые кровотечения, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, 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, гипертермия, синусит, сонливость, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения. Ниже приведены побочные реакции, связанные с применением каждого компонента в отдельности. <u>Валсартан</u> *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* частота неизвестна – снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения. *Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – реакции повышенной чувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* частота неизвестна – повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия.	острый), боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовые кровотечения, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, 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, гипертермия, синусит, сонливость, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения. Ниже приведены побочные реакции, связанные с применением каждого компонента в отдельности. <u>Валсартан</u> *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* частота неизвестна – снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения. *Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – реакции повышенной чувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* частота неизвестна – повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия.

Старая редакция	Новая редакция
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 (отек Квинке), кожная сыпь, кожный зуд, буллезный дерматит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна – почечная недостаточность. В клинической практике применения валсартана также наблюдались следующие побочные эффекты (частота неизвестна) у пациентов с артериальной гипертензией независимо от их причинной связи с 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 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 (отек Квинке), кожная сыпь, кожный зуд, буллезный дерматит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна – почечная недостаточность. В клинической практике применения валсартана также наблюдались следующие побочные эффекты (частота неизвестна) у пациентов с артериальной гипертензией независимо от их причинной связи с 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 *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* частота неизвестна - не-

Старая редакция	Новая редакция
	меланомный рак кожи (НРК) (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).
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 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 повышенной чувствительности.	*Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко – реакции повышенной чувствительности.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида) и гипокалиемия, часто – гипомагниемия, гипонатриемия и гиперурикемия, редко – гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения сахарного диабета; очень редко – гипохлоремический алкалоз.	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида) и гипокалиемия, часто – гипомагниемия, гипонатриемия и гиперурикемия, редко – гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения сахарного диабета; очень редко – гипохлоремический алкалоз.
Нарушения психики: редко – депрессия, нарушения сна.	*Нарушения психики:* редко – депрессия, нарушения сна.
Нарушения со стороны нервной системы: редко – головная боль, головокружение, парестезия.	*Нарушения со стороны нервной системы:* редко – головная боль, головокружение, парестезия.
Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушение зрения (особенно в первые несколько недель лечения); частота неизвестна – острый приступ закрытоугольной глаукомы.	*Нарушения со стороны органа зрения:* редко – нарушение зрения (особенно в первые несколько недель лечения); частота неизвестна – острый приступ закрытоугольной глаукомы, хориоидальный вы-

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны сердца: редко – аритмия. *Нарушения со стороны сосудов:* часто – ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств). *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 почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – крапивница или другие формы кожной сыпи; редко – фотосенсибилизация; очень редко – некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки; частота неизвестна – мультиформная эритема.	пот. *Нарушения со стороны сердца:* редко – аритмия. *Нарушения со стороны сосудов:* часто – ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств). *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 почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – крапивница или другие формы кожной сыпи; редко – фотосенсибилизация; очень редко – некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки; частота неизвестна – мультиформная эритема.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны мышц, скелета и соединительной ткани: частота неизвестна – мышечные спазмы. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* часто – импотенция. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* частота неизвестна – гипертермия, астения.	*Нарушения со стороны мышц, скелета и соединительной ткани:* частота неизвестна – мышечные спазмы. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* часто – импотенция. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* частота неизвестна – гипертермия, астения. *Описание отдельных нежелательных реакций* Немеланомный рак кожи (НРК): на основании доступных данных эпидемиологических исследований была выявлена связь между суммарной дозой гидрохлоротиазида (ГХТ) и частотой развития немеланомного рака кожи (НРК) (см. также разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства, Фармакодинамика»).
Особые указания Препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может применяться в качестве начальной терапии у пациентов, которым, наиболее вероятно, может потребоваться несколько препаратов для достижения целевых значений артериального давления. Выбор препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин для начальной терапии артериальной гипотензии должен быть основан на оценке соотношения потенциальной пользы и рисков. *Нарушение функции печени* Препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин противопоказан у пациентов с	**Особые указания** Препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может применяться в качестве начальной терапии у пациентов, которым, наиболее вероятно, может потребоваться несколько препаратов для достижения целевых значений артериального давления. Выбор препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин для начальной терапии артериальной гипотензии должен быть основан на оценке соотношения потенциальной пользы и рисков. *Нарушение функции печени* Препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин противопоказан у пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, при наличии обструкции желчевыводящих путей и холестаза следует применять с осторожностью. При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопление аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием препарата следует немедленно прекратить. *Изменения содержания электролитов в сыворотке крови* Тиазидные диуретики из-за способности снижать содержание калия и магния в сыворотке крови должны с осторожностью применяться у пациентов с состояниями, сопровождающимися водно-электролитными нарушениями: нефропатии, сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек. При возникновении	тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, при наличии обструкции желчевыводящих путей и холестаза следует применять с осторожностью. При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопление аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием препарата следует немедленно прекратить. *Изменения содержания электролитов в сыворотке крови* Тиазидные диуретики из-за способности снижать содержание калия и магния в сыворотке крови должны с осторожностью применяться у пациентов с состояниями, сопровождающимися водно-электролитными нарушениями: нефропатии, сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек. При возникновении

Старая редакция	Новая редакция
клинических проявлений гипокалиемии (мышечной слабости, парезов, изменений показателей ЭКГ) лечение препаратом Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин следует прекратить. Перед началом применения препарата необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. Всем пациентам, принимающим препараты, содержащие тиазидные диуретики, необходим регулярный контроль содержания электролитов в сыворотке крови, в особенности калия.	клинических проявлений гипокалиемии (мышечной слабости, парезов, изменений показателей ЭКГ) лечение препаратом Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин следует прекратить. Перед началом применения препарата необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. Всем пациентам, принимающим препараты, содержащие тиазидные диуретики, необходим регулярный контроль содержания электролитов в сыворотке крови, в особенности калия.
При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт", которая может приводить к летальному исходу.	При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт", которая может приводить к летальному исходу.
Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию	Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию

Старая редакция	Новая редакция
типа "пируэт" или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств. Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи). При применении препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин 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 сыворотке крови.	типа "пируэт" или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств. Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи). При применении препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин 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 сыворотке крови.

Старая редакция	Новая редакция
Дефицит в организме натрия и/или ОЦК У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или при сниженном ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может возникать выраженное снижение АД с клиническими проявлениями. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или восполнить ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем. В случае развития выраженного снижения АД пациента следует уложить, ноги приподнять и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может быть продолжено. *Стеноз почечной артерии* У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин должен применяться с осторожностью.	*Дефицит в организме натрия и/или ОЦК* У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или при сниженном ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может возникать выраженное снижение АД с клиническими проявлениями. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или восполнить ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем. В случае развития выраженного снижения АД пациента следует уложить, ноги приподнять и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может быть продолжено. *Стеноз почечной артерии* У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин должен применяться с осторожностью.

Старая редакция	Новая редакция
Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по классификации NYHA), в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда Для пациентов, у которых функция почек зависит от состояния РААС (например, пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса), терапия ингибиторами АПФ и АРАII может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, в редких случаях – острой почечной недостаточностью. Обследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, должно включать исследование функции почек. *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Системная красная волчанка*	*Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по классификации NYHA), в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда* Для пациентов, у которых функция почек зависит от состояния РААС (например, пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса), терапия ингибиторами АПФ и АРАII может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, в редких случаях – острой почечной недостаточностью. Обследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, должно включать исследование функции почек. *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Системная красная волчанка*

Старая редакция	Новая редакция
Имеются сообщения о развитии обострения и ухудшении течения заболеваний соединительной ткани (например, системной красной волчанки) при применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид.	Имеются сообщения о развитии обострения и ухудшении течения заболеваний соединительной ткани (например, системной красной волчанки) при применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид.
Другие метаболические нарушения	*Другие метаболические нарушения*
Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Снижение клиренса мочевой кислоты может привести к гиперурикемии и развитию подагры у предрасположенных пациентов.	Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. 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 при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (> 12 мг/дл) или не отвечающая на отмену препарата может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения в паращитовидных железах. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует прекратить прием препарата.	Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут вызывать незначительное повышение содержания кальция в плазме при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (> 12 мг/дл) или не отвечающая на отмену препарата может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения в паращитовидных железах. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует прекратить прием препарата.
У пациентов с ишемической болезнью	У пациентов с ишемической болезнью

Старая редакция	Новая редакция
сердца, выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий применять препарат следует с особой осторожностью. Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы. *Нарушения функции почек* У пациентов со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК более 30 мл/мин) не требуется изменения дозы препарата. При применении препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется регулярно контролировать содержание калия, концентрации креатинина и мочевой кислоты в плазме крови. У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида. У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) препарат следует отменить. *Трансплантация почки* Нет опыта применения комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки. *Первичный гиперальдостеронизм*	сердца, выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий применять препарат следует с особой осторожностью. Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы. *Нарушения функции почек* У пациентов со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК более 30 мл/мин) не требуется изменения дозы препарата. При применении препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется регулярно контролировать содержание калия, концентрации креатинина и мочевой кислоты в плазме крови. У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида. У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) препарат следует отменить. *Трансплантация почки* Нет опыта применения комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки. *Первичный гиперальдостеронизм*

Старая редакция	Новая редакция
Препарат не эффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.	Препарат не эффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.
Стеноз аортального и/или митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия	*Стеноз аортального и/или митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*
Как и при приеме других вазодилатирующих средств следует соблюдать осторожность при приеме комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с аортальным и/или митральным стенозом и с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.	Как и при приеме других вазодилатирующих средств следует соблюдать осторожность при приеме комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с аортальным и/или митральным стенозом и с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.
Реакции фоточувствительности	*Реакции фоточувствительности*
При приеме тиазидных диуретиков сообщалось о развитии реакций фоточувствительности. В случае развития проявлений фоточувствительности прием препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин следует прекратить. В случае необходимости возобновления приема диуретика необходимо избегать воздействия ультрафиолетового излучения.	При приеме тиазидных диуретиков сообщалось о развитии реакций фоточувствительности. В случае развития проявлений фоточувствительности прием препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин следует прекратить. В случае необходимости возобновления приема диуретика необходимо избегать воздействия ультрафиолетового излучения.
Немеланомный рак кожи	*Немеланомный рак кожи*
В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) — базально-	В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) — базально-

Старая редакция	Новая редакция
клеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи. Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи. С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств. У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.	клеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи. Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи. С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств. У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Старая редакция	Новая редакция
Реакции гиперчувствительности Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее часто отмечалось у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе. *Ангионевротический отек, включая отек Квинке* Ангионевротическии отек, в том числе отек гортани и голосовых складок, приводящий к обструкции дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или отека языка, встречался у пациентов, получавших валсартан, у некоторых из этих пациентов ранее возникал ангионевротический отек на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно отменен, возобновление приема препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин запрещено. *Острый приступ закрытоугольной глаукомы* На фоне применения гидрохлоротиазида отмечались случаи транзиторной миопии и острого развития закрытоугольной глаукомы. Фактором риска острого развития закрытоугольной глаукомы могут быть анамнестические данные об аллергических реакциях на сульфаниламид и пенициллин. Симптомы: внезапное начало, резкое сни-	*Реакции гиперчувствительности* Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее часто отмечалось у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе. *Ангионевротический отек, включая отек Квинке* Ангионевротическии отек, в том числе отек гортани и голосовых складок, приводящий к обструкции дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или отека языка, встречался у пациентов, получавших валсартан, у некоторых из этих пациентов ранее возникал ангионевротический отек на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно отменен, возобновление приема препарата Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин запрещено. *Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома* Сульфонамид или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с дефектом поля зрения, преходящей миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах и обычно возникают в течение не-

Старая редакция	Новая редакция
жение 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 хирургическое лечение может потребоваться, если внутриглазное давление после отмены препарата не снижается. Гидрохлоротиазид может давать положительные результаты при проведении допинг-контроля.	скольких часов или недель после начала приема препарата. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение - как можно быстрее прекратить прием лекарств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергии на сульфонамид или пенициллин. Гидрохлоротиазид может давать положительные результаты при проведении допинг-контроля.

Представитель компании



В.В. Чаклина