ЛП-008605 от 26.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ВАЛТЕРО-ЭЙЧ®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг, 320 мг + 12,5 мг, 320 мг + 25 мг

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___»_____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонамида, или любым другим компонентам препарата. • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). • Анурия, нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2). • Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия. • Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом (СД) и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонамида, или любым другим компонентам препарата. • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). • Анурия, нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2). • Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия. • Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом (СД) и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

• Беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у детей не до настоящего времени не установлены).	• Беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у детей до настоящего времени не установлены).
Побочное действие Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные лекарственные реакции (НЛР) по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении препарата Валтеро-Эйч®, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата. Частота встречаемости определяется следующим образом (согласно классификации ВОЗ): *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (от ≥ 1/100 до < 1/10); *нечасто* (от ≥ 1/1000 до < 1/100); *редко* (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); *очень редко* (< 1/10 000); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты встречаемости). В пределах каждого системно-органного класса НР перечислены в порядке уменьшения важности. <u>При применении комбинации валсартан + гидрохлоротиазид</u>	**Побочное действие** Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные лекарственные реакции (НЛР) по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении препарата Валтеро-Эйч®, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата. Частота встречаемости определяется следующим образом (согласно классификации ВОЗ): *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (от ≥ 1/100 до < 1/10); *нечасто* (от ≥ 1/1000 до < 1/100); *редко* (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); *очень редко* (< 1/10 000); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты встречаемости). В пределах каждого системно-органного класса НР перечислены в порядке уменьшения важности. <u>При применении комбинации валсартан + гидрохлоротиазид</u>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы *частота неизвестна:* снижение гемоглобина, снижение гематокрита. ***Нарушения метаболизма и питания*** *нечасто:* дегидратация; *частота неизвестна:* гипокалиемия, гипонатриемия. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *часто:* головная боль; *нечасто:* парестезия; *очень редко:* головокружение; *частота неизвестна:* обморок (синкопе). ***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. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** *нечасто:* кашель; *частота неизвестна:* некардиогенный отек легких. ***Желудочно-кишечные нарушения*** *очень редко:* диарея. ***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*** *нечасто:* миалгия; *очень редко:* артралгия.	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** *частота неизвестна:* снижение гемоглобина, снижение гематокрита. ***Нарушения метаболизма и питания*** *нечасто:* дегидратация; *частота неизвестна:* гипокалиемия, гипонатриемия. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *часто:* головная боль; *нечасто:* парестезия; *очень редко:* головокружение; *частота неизвестна:* обморок (синкопе). ***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. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** *нечасто:* кашель; *частота неизвестна:* некардиогенный отек легких. ***Желудочно-кишечные нарушения*** *очень редко:* диарея. ***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*** *нечасто:* миалгия; *очень редко:* артралгия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей *частота неизвестна:* нарушение функции почек. ***Общие нарушения и реакции 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 концентрации креатинина в сыворотке крови, гипонатриемия, гипокалиемия, повышение концентрации остаточного азота мочевины в сыворотке крови. При изучении клинического применения фиксированной комбинации валсартан + гидрохлоротиазид у пациентов с АГ наблюдались следующие нежелательные явления (НЯ) без очевидной связи с приемом препарата: боль в животе, боль в верхней части живота, чувство тревоги, 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, гипестезия, гриппоподобное состояние, бессонница, растяжение связок, мышечные	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *частота неизвестна:* нарушение функции почек. ***Общие нарушения и реакции 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 концентрации креатинина в сыворотке крови, гипонатриемия, гипокалиемия, повышение концентрации остаточного азота мочевины в сыворотке крови. При изучении клинического применения фиксированной комбинации валсартан + гидрохлоротиазид у пациентов с АГ наблюдались следующие нежелательные явления (НЯ) без очевидной связи с приемом препарата: боль в животе, боль в верхней части живота, чувство тревоги, 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, гипестезия, гриппоподобное состояние, бессонница, растяжение связок, мышечные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

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, полакиурия, синусит, сонливость, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения. Ниже приведены НЯ, связанные с применением каждого компонента в отдельности. При применении валсартана ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** *частота неизвестна:* снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения. ***Нарушения со стороны иммунной системы*** *частота неизвестна:* реакции повышенной чувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь. ***Нарушения метаболизма и питания*** *частота неизвестна:* повышение содержания калия в сыворотке крови. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*** *нечасто:* вертиго. ***Нарушения со стороны сосудов*** *частота неизвестна:* васкулит. ***Желудочно-кишечные нарушения*** *нечасто:* боль в животе.	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, полакиурия, синусит, сонливость, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения. Ниже приведены НЯ, связанные с применением каждого компонента в отдельности. При применении валсартана ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** *частота неизвестна:* снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения. ***Нарушения со стороны иммунной системы*** *частота неизвестна:* реакции повышенной чувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь. ***Нарушения метаболизма и питания*** *частота неизвестна:* повышение содержания калия в сыворотке крови. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*** *нечасто:* вертиго. ***Нарушения со стороны сосудов*** *частота неизвестна:* васкулит. ***Желудочно-кишечные нарушения*** *нечасто:* боль в животе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей *частота неизвестна:* повышение активности «печеночных» ферментов. ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** *частота неизвестна:* ангионевротический отек, кожная сыпь, кожный зуд, буллезный дерматит. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *частота неизвестна:* почечная недостаточность. Следующие НЯ наблюдались при изучении клинического применения валсартана у пациентов с АГ независимо от их причинной связи с применением валсартана: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. <u>При применении гидрохлоротиазида</u> ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)*** *частота неизвестна:* немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел «Особые указания»). ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** *редко:* тромбоцитопения, иногда с пурпурой;	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *частота неизвестна:* повышение активности «печеночных» ферментов. ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** *частота неизвестна:* ангионевротический отек, кожная сыпь, кожный зуд, буллезный дерматит. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *частота неизвестна:* почечная недостаточность. Следующие НЯ наблюдались при изучении клинического применения валсартана у пациентов с АГ независимо от их причинной связи с применением валсартана: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. <u>При применении гидрохлоротиазида</u> ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)*** *частота неизвестна:* немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел «Особые указания»). ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** *редко:* тромбоцитопения, иногда с пурпурой;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

очень редко: агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, лейкопения; *частота неизвестна:* апластическая анемия. ***Нарушения со стороны иммунной системы*** *очень редко:* некротизи рующий васкулит, реакции повышенной чувствительности. ***Нарушения метаболизма и питания*** *очень часто:* гипокалиемия, повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида); *часто:* гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, ухудшение аппетита; *редко:* гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения СД; *очень редко:* гипохлоремический алкалоз. ***Психические расстройства*** *редко:* нарушение сна, депрессия. ***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, хориоидальный выпот. ***Нарушения со стороны сердца*** *редко:* аритмии. ***Нарушения со стороны сосудов***	*очень редко:* агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, лейкопения; *частота неизвестна:* апластическая анемия. ***Нарушения со стороны иммунной системы*** *очень редко:* некротизирующий васкулит, реакции повышенной чувствительности. ***Нарушения метаболизма и питания*** *очень часто:* гипокалиемия, повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида); *часто:* гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, ухудшение аппетита; *редко:* гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения СД; *очень редко:* гипохлоремический алкалоз. ***Психические расстройства*** *редко:* нарушение сна, депрессия. ***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, хориоидальный выпот. ***Нарушения со стороны сердца*** *редко:* аритмии. ***Нарушения со стороны сосудов***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

часто: ортостатическая гипотензия (может усиливаться при одновременном применении с этанолом, седативными или обезболивающими средствами). ***Желудочно-кишечные нарушения*** *часто:* снижение аппетита, слабо 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 (ОПН). ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** *часто:* крапивница и другие формы кожной сыпи; *редко:* реакция фотосенсибилизации; *очень редко:* некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений СКВ; *частота неизвестна*: мультиформная эритема. ***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*** *частота неизвестна:* мышечные спазмы.	*часто:* ортостатическая гипотензия (может усиливаться при одновременном применении с этанолом, седативными или обезболивающими средствами). ***Желудочно-кишечные нарушения*** *часто:* снижение аппетита, слабо 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 (ОПН). ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** *часто:* крапивница и другие формы кожной сыпи; *редко:* реакция фотосенсибилизации; *очень редко:* некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений СКВ; *частота неизвестна*: мультиформная эритема. ***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*** *частота неизвестна:* мышечные спазмы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез *часто:* импотенция. ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** *частота неизвестна:* гипертермия, астения.	***Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*** *часто:* импотенция. ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** *частота неизвестна:* гипертермия, астения.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами ***Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида*** ***Лекарственные средства, одновременное применение с которыми следует избегать*** *Препараты лития* При одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или тиазидных диуретиков с препаратами лития отмечалось обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и развитие интоксикации. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Валтеро-Эйч®, поскольку почечный клиренс препаратов лития снижается под действием тиазидных диуретиков. При необходимости одновременного применения с препаратами лития следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови. ***Лекарственные взаимодействия для валсартана*** ***При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных валсартаном.***	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида*** ***Лекарственные средства, одновременное применение с которыми следует избегать*** *Препараты лития* При одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или тиазидных диуретиков с препаратами лития отмечалось обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и развитие интоксикации. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Валтеро-Эйч®, поскольку почечный клиренс препаратов лития снижается под действием тиазидных диуретиков. При необходимости одновременного применения с препаратами лития следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови. ***Лекарственные взаимодействия для валсартана*** ***При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных валсартаном.***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Двойная блокада РААС Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек по сравнению с монотерапией. Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами, в том числе препаратом Валтеро-Эйч®, является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Валтеро-Эйч®, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов. *Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови*	*Двойная блокада РААС* Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек по сравнению с монотерапией. Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами, в том числе препаратом Валтеро-Эйч®, является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Валтеро-Эйч®, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов. *Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли или другими препаратами, которые могут вызывать изменение содержание калия в крови (например, гепарин и др.), следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержания калия в крови.	При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли или другими препаратами, которые могут вызывать изменение содержание калия в крови (например, гепарин и др.), следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержания калия в крови.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)	*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)*
При применении АРА II одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) возможно ослабление их гипотензивного действия. Более того, у пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек, одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек, в том числе возможному развитию острой почечной недостаточности.	При применении АРА II одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) возможно ослабление их гипотензивного действия. Более того, у пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек, одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек, в том числе возможному развитию острой почечной недостаточности.
При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) у таких пациентов необходим контроль функции почек в начале одновременной терапии, а также вслучае ее коррекции.	При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) у таких пациентов необходим контроль функции почек в начале одновременной терапии, а также в случае ее коррекции.
Белки-переносчики	*Белки-переносчики*
По результатам исследования *in vitro* на	По результатам исследования *in vitro* на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

культурах печени человека валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной экспозиции валсартана. *Отсутствие лекарственного взаимодействия* При монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. ***<u>Лекарственные взаимодействия для гидрохлоротиазида</u>*** При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных гидрохлоротиазидом. *Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт* Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики совместно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотиче-	культурах печени человека валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной экспозиции валсартана. *Отсутствие лекарственного взаимодействия* При монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. ***<u>Лекарственные взаимодействия для гидрохлоротиазида</u>*** При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных гидрохлоротиазидом. *Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»* Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики совместно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотиче-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

скими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии. *Другие гипотензивные препараты* Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе гуанетидина, метилдопы, бетаадреноблокаторов, вазодилататоров, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II и прямых ингибиторов ренина). *Кураreподобные миорелаксанты* Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие скелетно-мышечных миорелаксантов. *Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови* Риск гипокалиемии, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении глюкокортикостероидов (ГКС), адренокортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина, ацетилсалициловой кислоты или ее производных и антиаритмических препаратов. Рекомендуется контролировать уровень калия в плазме крови в случае необходимости назначения данных лекарственных препаратов в комбинации с гидрохлоротиазидом. *Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови* Гипонатриемический эффект, вызываемый	скими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии. *Другие гипотензивные препараты* Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе гуанетидина, метилдопы, бетаадреноблокаторов, вазодилататоров, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II и прямых ингибиторов ренина). *Кураreподобные миорелаксанты* Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие скелетно-мышечных миорелаксантов. *Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови* Риск гипокалиемии, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении глюкокортикостероидов (ГКС), адренокортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина, ацетилсалициловой кислоты или ее производных и антиаритмических препаратов. Рекомендуется контролировать уровень калия в плазме крови в случае необходимости назначения данных лекарственных препаратов в комбинации с гидрохлоротиазидом. *Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови* Гипонатриемический эффект, вызываемый

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном одновременном применении с вышеуказанными препаратами.	диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном одновременном применении с вышеуказанными препаратами.
Гипогликемические средства	*Гипогликемические средства*
Тиазидные диуретики могут нарушать толерантность к глюкозе, в связи с чем может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Следует с осторожностью применять гидрохлоротиазид совместно с метформином в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.	Тиазидные диуретики могут нарушать толерантность к глюкозе, в связи с чем может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Следует с осторожностью применять гидрохлоротиазид совместно с метформином в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.
Сердечные гликозиды	*Сердечные гликозиды*
Гипокалиемия или гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений сердечного ритма у пациентов, получающих сердечные гликозиды.	Гипокалиемия или гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений сердечного ритма у пациентов, получающих сердечные гликозиды.
НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2	*НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2*
Одновременное применение НПВП (например, производных салициловой кислоты, индометацина) с гидрохлоротиазидом может привести к уменьшению диуретического и антигипертензивного эффектов последнего. Сопутствующая гиповолемия может спрово-	Одновременное применение НПВП (например, производных салициловой кислоты, индометацина) с гидрохлоротиазидом может привести к уменьшению диуретического и антигипертензивного эффектов последнего. Сопутствующая гиповолемия может спрово-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

цировать развитие острой почечной недостаточности. *Аллопуринол* При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличение риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу. *Амантадин* При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличение побочных эффектов амантадина. *Противоопухолевые препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)* Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазида) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие. *Н и М-холиноблокаторы* Н и М- холиноблокаторы (в том числе атропин, бипериден) могут повышать биодоступность гидрохлоротиазида, что по-видимому связано с угнетением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и снижением скорости опорожнения желудка. Напротив, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида. *Анионообменные смолы* Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола.	цировать развитие острой почечной недостаточности. *Аллопуринол* При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличение риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу. *Амантадин* При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличение побочных эффектов амантадина. *Противоопухолевые препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)* Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазида) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие. *Н и М-холиноблокаторы* Н и М- холиноблокаторы (в том числе атропин, бипериден) могут повышать биодоступность гидрохлоротиазида, что, по-видимому, связано с угнетением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и снижением скорости опорожнения желудка. Напротив, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида. *Анионообменные смолы* Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Однако, коррекция времени приема данных препаратов может уменьшить риск указанноговзаимодействия: гидрохлоротиазид следует принимать как минимум за 4 часа до или через 4-6 часов после приема анионообменных смол. *Витамин D* Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или солями кальция может потенцировать гиперкальциемию. *Соли кальция* При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция. *Циклоспорин* При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появления симптомов, напоминающих подагру. *β-адреноблокаторы* При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии. *Диазоксид* Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида. *Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сулъфинпиразон, аллопуринол)* Может потребоваться коррекция дозы уриказурических лекарственных препаратов,	Однако, коррекция времени приема данных препаратов может уменьшить риск указанного взаимодействия: гидрохлоротиазид следует принимать как минимум за 4 часа до или через 4-6 часов после приема анионообменных смол. *Витамин D* Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или солями кальция может потенцировать гиперкальциемию. *Соли кальция* При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция. *Циклоспорин* При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появления симптомов, напоминающих подагру. *β-адреноблокаторы* При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии. *Диазоксид* Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида. *Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сулъфинпиразон, аллопуринол)* Может потребоваться коррекция дозы уриказурических лекарственных препаратов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличения риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.	так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличения риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.
Метилдопа В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.	*Метилдопа* В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.
Этанол, барбитураты и наркотические средства Одновременное применение с гидрохлоротиазидом может способствовать развитию ортостатической гипотензии.	*Этанол, барбитураты и наркотические средства* Одновременное применение с гидрохлоротиазидом может способствовать развитию ортостатической гипотензии.
Прессорные амины Гидрохлоротиазид может уменьшать ответ на введение прессорных аминов (норэпинефрин). Клиническая значимость данного эффекта сомнительна и не может препятствовать их одновременному применению.	*Прессорные амины* Гидрохлоротиазид может уменьшать ответ на введение прессорных аминов (норэпинефрин). Клиническая значимость данного эффекта сомнительна и не может препятствовать их одновременному применению.
Йодсодержащие контрастные вещества Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных	*Йодсодержащие контрастные вещества* Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.	веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.
Особые указания Комбинированная терапия препаратом возможна при недостаточном контроле АД на фоне применени отдельных монокомпонентов. При необходимости многокомпонентной медикаментозной терапии в качестве начальной терапии для достижения целевых значений АД применение препарата возможно после тщательной оценки отношения польза/риск. *Изменение содержания электролитов в сыворотке крови* *Валсартан* Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия (например, гепарин), не рекомендуется. По мере необходимости следует контролировать содержание калия в сыворотке крови. *Гидрохлоротиазид* Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугублять уже существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В	**Особые указания** Комбинированная терапия препаратом возможна при недостаточном контроле АД на фоне применения отдельных монокомпонентов. При необходимости многокомпонентной медикаментозной терапии в качестве начальной терапии, для достижения целевых значений АД, применение препарата возможно после тщательной оценки отношения польза/риск. *Изменение содержания электролитов в сыворотке крови* *Валсартан* Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия (например, гепарин), не рекомендуется. По мере необходимости следует контролировать содержание калия в сыворотке крови. *Гидрохлоротиазид* Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугублять уже существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на электрокардиограмме, ЭКГ) применение препарата следует прекратить. До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. Экскреция кальция уменьшается на фоне приема тиазидных диуретиков, что, как следствие, может привести к гиперкальциемии.	случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на электрокардиограмме, ЭКГ) применение препарата следует прекратить. До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. Экскреция кальция уменьшается на фоне приема тиазидных диуретиков, что, как следствие, может привести к гиперкальциемии.
При применении препарата Валтеро-Эйч®следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию. Гипонатриемия в этих случаях редко сопровождается неврологической симптоматикой (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Необходим регулярный контроль содержания натрия в сыворотке крови.	При применении препарата Валтеро-Эйч® следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию. Гипонатриемия в этих случаях редко сопровождается неврологической симптоматикой (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Необходим регулярный контроль содержания натрия в сыворотке крови.
С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).	С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).
Дефицит в организме натрия и/или ОЦК	*Дефицит в организме натрия и/или ОЦК*
У пациентов с выраженным дефицитом	У пациентов с выраженным дефицитом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

натрия и/или со снижением ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Валтеро-Эйч® может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания натрия и/или нарушения ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Валтеро-Эйч® может быть продолжено.	натрия и/или со снижением ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Валтеро-Эйч® может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания натрия и/или нарушения ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Валтеро-Эйч® может быть продолжено.
Стеноз почечной артерии У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Валтеро-Эйч® может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, в связи с чем следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов. Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой.	*Стеноз почечной артерии* У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Валтеро-Эйч® может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, в связи с чем следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов. Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой.
Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия У пациентов с аортальным или митральным стенозом, а также с гипертрофической об-	*Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия* У пациентов с аортальным или митральным стенозом, а также с гипертрофической об-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

структивной кардиомиопатией следует применять препарат с особой осторожностью. *Нарушение функции почек* Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с должной осторожностью у пациентов данной категории возможно. Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени (СКФ ≥ 30 - ≤ 90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано. Пациентам с нарушениями функции почек следует контролировать уровни калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. *Нарушение функции печени* У пациентов с нарушением функции печени слабой и средней степени (класс А и В по	структивной кардиомиопатией следует применять препарат с особой осторожностью. *Нарушение функции почек* Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с должной осторожностью у пациентов данной категории возможно. Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени (СКФ ≥ 30 - ≤ 90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано. Пациентам с нарушениями функции почек следует контролировать уровни калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. *Нарушение функции печени* У пациентов с нарушением функции печени слабой и средней степени (класс А и В по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печеночную кому. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. *Ангионевротический отек* Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе. При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и/или отека лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии. *Системная красная волчанка* При применении тиазидных диуретиков,	классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печеночную кому. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. *Ангионевротический отек* Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе. При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и/или отека лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии. *Системная красная волчанка* При применении тиазидных диуретиков,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении или активации системной красной волчанки.	включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении или активации системной красной волчанки.
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.	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.	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 сыворотке крови при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (≥ 12 мг/дл), не отвечающая на отмену препарата, может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция.	Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут вызывать незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (≥ 12 мг/дл), 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 паращитовидных желез. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.	У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения паращитовидных желез. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.
Первичный гиперальдостеронизм	*Первичный гиперальдостеронизм*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Не рекомендуется назначение терапии препаратом Валтеро-Эйч® у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС. *Фоточувствителъностъ* Сообщается о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей. *Хориоидальный выпот /острая миопия/ острая закрытоугольная глаукома* Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться не-	Не рекомендуется назначение терапии препаратом Валтеро-Эйч® у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС. *Фоточувствительность* Сообщается о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей. *Хориоидальный выпот /острая миопия/ острая закрытоугольная глаукома* Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается не-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

отложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе. *Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда* Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек. *Немеланомный рак кожи* В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи) с увеличением кумулятивной дозы воздействия гидрохлоротиазида. Риск развития немеланомного рака кожи	контролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе. *Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда* Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек. *Немеланомный рак кожи* В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи) с увеличением кумулятивной дозы воздействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться его фотосенсибилизирующее действие. Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно осматривать кожные покровы на предмет появления новых образований, а также своевременно сообщать о появлении подозрительных кожных образований. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациенту следует рекомендовать превентивные меры, например ограничение воздействия солнечного света и адекватную защиту от солнца. Подозрительные кожные образования следует незамедлительно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптата. Следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе (см. раздел *«Побочное действие»*). На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи. В одно из исследований были включены 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1430833 и 172462 контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида	гидрохлоротиазида. Риск развития немеланомного рака кожи увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться его фотосенсибилизирующее действие. Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно осматривать кожные покровы на предмет появления новых образований, а также своевременно сообщать о появлении подозрительных кожных образований. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациенту следует рекомендовать превентивные меры, например ограничение воздействия солнечного света и адекватную защиту от солнца. Подозрительные кожные образования следует незамедлительно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптата. Следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе (см. раздел *«Побочное действие»*). На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи. В одно из исследований были включены 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1430833 и 172462

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

(≥ 50000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95 % ДИ: 1,23 - 1,35) и 3,98 (95 % ДИ: 3,68 - 4,31) - для плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базальноклеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы, сопоставленных с 63067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект со скорректированным ОР 2,1 (95 % ДИ: 1,7-2,6), который возрастает до 3,9 (95 % ДИ: 3,0-4,9) для высоких доз (~ 25000 мг), и 7,7 (95% ДИ: 5,7-10,5) для наивысшей совокупной дозы (~ 100000 мг). К примеру, совокупная доза 100000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг (см. раздел *«Побочное действие»* и *«Особые указания»).* *Прочее* Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II.	контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (≥ 50000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95 % ДИ: 1,23 - 1,35) и 3,98 (95 % ДИ: 3,68 - 4,31) - для плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базальноклеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы, сопоставленных с 63067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект со скорректированным ОР 2,1 (95 % ДИ: 1,7-2,6), который возрастает до 3,9 (95 % ДИ: 3,0-4,9) для высоких доз (~ 25000 мг), и 7,7 (95% ДИ: 5,7-10,5) для наивысшей совокупной дозы (~ 100000 мг). К примеру, совокупная доза 100000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг (см. раздел *«Побочное действие»* и *«Особые указания»).* *Острая респираторная токсичность* После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В большинстве случаев отек легких развивается в течение нескольких минут или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

	часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают: одышку, повышение температуры тела (лихорадку), дыхательную недостаточность и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Валтеро-Эйч® и назначить соответствующее лечение. Не следует назначать гидрохлоротиазид пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС на фоне приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика. *Прочее* Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II.
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг, 320 мг + 12,5 мг, 320 мг + 25 мг *При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед»* По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ-ПЭ-ПВДХ/Алюминий или ПВХ-Алюминий-ОПА/Алюминий. По 90 (для всех дозировок) в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми. На банку наклеивают этикетку. По 10 контурных ячейковых упаковок (блистеров) или по 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг, 320 мг + 12,5 мг, 320 мг + 25 мг *При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед»* По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ-ПЭ-ПВДХ/Алюминий или ПВХ-Алюминий-ОПА/Алюминий. По 90 (для всех дозировок) в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми. На банку наклеивают этикетку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21119
(Входящий МЗ №4260322)

Упаковка для стационаров По 500 таблеток (для дозировок 160 мг + 12,5 мг и 320 мг + 25 мг) в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми. На банку наклеивают этикетку. По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. *При производстве и/или фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»* По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или в контурной ячейковой упаковке из фольги холодного формования (ПВХ-Алюминий-ОПА) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30 или 90 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой из полиэтилена высокой плотности (низкого давления) с многослойной уплотнительной прокладкой для индукционной запайки. По 3, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок (блистеров) или 1 банка вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.	По 10 контурных ячейковых упаковок (блистеров) или по 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. Упаковка для стационаров По 500 таблеток (для дозировок 160 мг + 12,5 мг и 320 мг + 25 мг) в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми. На банку наклеивают этикетку. По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. *При производстве, фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»* По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или в контурной ячейковой упаковке из фольги холодного формования (ПВХ-Алюминий-ОПА) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30 или 90 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой из полиэтилена высокой плотности (низкого давления) с многослойной уплотнительной прокладкой для индукционной запайки. По 3, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок (блистеров) или 1 банка вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Глава представительства Компании Дхруван Кастури Мохан Асури