МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002667 - 211014
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ванатекс Комби

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ванатекс Комби

Международное непатентованное или группировочное название: валсартан + гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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 сР – 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;

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.

Описание

Для таблеток 80 мг + 12,5 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на изломе белого цвета с розовым краем.

Для таблеток 160 мг + 12,5 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-коричневого цвета, на изломе белого цвета с оранжево-коричневым краем.

Для таблеток 160 мг + 25 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, на изломе белого цвета со светло-коричневым краем.

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

Код АТХ: C09DA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Ангиотензин II является активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и образуется из ангиотензина I при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включающих в первую очередь как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции артериального давления (АД). Являясь 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. 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.

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 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.

Гидрохлоротиазид

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 уменьшению 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.

Метаболизм. Гидрохлоротиазид элиминируется в практически неизмененном виде.

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.

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 взаимодействие 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.

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

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.

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 Ванатекс Комби пациентам с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени. У пациентов с обструкцией желчевыводящих путей препарат Ванатекс Комби следует применять с осторожностью.

Показания для применения

Артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

– Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонамида, или любому другому компоненту препарата;

– непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

– тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

– анурия, тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин);

– беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания;

– возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлена);

– одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, либо ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторами АПФ.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли и других лекарственных средств, которые могут вызывать повышение содержания калия в крови (например, гепарин).

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, с состояниями, сопровождающимися водно-электролитными нарушениями: нефропатии сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек, у пациентов с гипокалиемией, гипомагниемией, гипонатриемией, гипокальциемией.

Следует соблюдать острожность при применении препарата у пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или со сниженным ОЦК (например, получающих высокие дозы диуретиков), с умеренно выраженными нарушениями функции печени, хронической сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по классификации NYHA), митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, системной красной волчанкой, первичным гиперальдостеронизмом, сахарным диабетом, гиперурикемией, гиперхолестеринемией и триглицеридемией, с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей и холестазом, у пациентов с закрытоугольной глаукомой, а также у пациентов после трансплантации почки.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Как и любой другой препарат, оказывающий влияние на РААС препарат Ванатекс Комби не должен применяться у женщин, планирующих беременность. При назначении любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать женщин детородного возраста о потенциальной опасности применения этих препаратов во время беременности.

Применение препарата Ванатекс Комби при беременности противопоказано, так как, учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода. Действие ингибиторов АПФ (препаратов, оказывающих влияние на РААС) на плод, в случае их назначения во II и III триместрах беременности, приводит к повреждению или гибели развивающегося плода. По ретроспективным данным при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности повышается риск рождения детей с врожденными дефектами. Имеются сообщения о самопроизвольных абортах, маловодии и нарушениях функции почек у новорожденных, матери которых непреднамеренно получали валсартан.

Введение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, в полость матки приводило к развитию желтухи и тромбоцитопении у плода или в неонатальном периоде, а также к развитию других нежелательных явлений, которые отмечаются в последующем у взрослых. Если беременность диагностирована в период лечения препаратом Ванатекс Комби, препарат следует отменить как можно скорее.

Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко. В экспериментальных исследованиях показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих животных. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Перед началом терапии препаратом Ванатекс Комби необходимо скорректировать водно-электролитные нарушения (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Препарат Ванатекс Комби принимают внутрь, независимо от приема пищи, по 1 таблетке 1 раз в сутки, запивая жидкостью.

В зависимости от клинической ситуации, рекомендуемая суточная доза составляет 1 таблетку препарата Ванатекс Комби, содержащую валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг.

При необходимости назначают по 1 таблетке препарата Ванатекс Комби, содержащую валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160 мг + 25 мг в сутки – максимальная суточная доза по гидрохлоротиазиду.

Максимальное снижение АД обычно достигается за 2-4 недели терапии.

Применение у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени тяжести (КК ≥30 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкими (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренными (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени без сопутствующих явлений холестаза, доза валсартана не должна превышать 80 мг.

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.

Комбинация валсартан/гидрохлоротиазид

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 неизвестна – 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.

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. 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.

Валсартан

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.

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 – отек Квинке, кожная сыпь, кожный зуд.

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

Нарушения психики: редко – депрессия, нарушения сна.

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 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.

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.

Передозировка

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

Лечение: симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. В случае раннего выявления передозировки препарата рекомендуется вызвать у пациента рвоту. В случае выраженного снижения АД пациента необходимо уложить на спину, приподняв ему ноги, и как можно быстрее провести внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. При этом следует регулярно контролировать деятельность сердца и дыхательной системы, ОЦК и количества выделяемой мочи.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида

Лекарственные средства, совместного применения с которыми следует избегать

- Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ, АРАII или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое повышение содержания лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Ванатекс Комби, поскольку почечный клиренс препаратов лития снижается под воздействием тиазидных диуретиков. В связи с этим рекомендуется тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Лекарственные средства, совместное применение с которыми требует осторожности

- Гипотензивные препараты

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

- Прессорные амины

Возможно ослабление действия прессорных аминов (норэпинефрина, эпинефрина), не требующее прекращения совместного применения.

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

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия препарата Ванатекс Комби при одновременном применении с НПВП, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Лекарственные взаимодействия для валсартана

Лекарственные средства, совместного применения с которыми следует избегать

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови при назначении препарата Ванатекс Комби с другими препаратами, влияющими на РААС. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, биологически активных добавок, содержащих калий;

калийсодержащих заменителей пищевой соли; других лекарственных средств, повышающих содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина) требует соблюдения мер предосторожности (в т.ч. частого определения содержания калия в сыворотке крови).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При применении валсартана одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) возможно уменьшение его антигипертензивного действия. Одновременное применение АРА II и НПВП, особенно у пациентов с нарушениями функции почек и/или гиповолемией (в т.ч. на фоне диуретической терапии), может привести к развитию острой почечной недостаточности. При необходимости совместного применения валсартана и НПВП перед началом лечения необходимо оценить функцию почек и скорректировать водно-электролитные нарушения.

Белки-переносчики

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

Отсутствие лекарственного взаимодействия

Не было отмечено клинически значимых взаимодействий при проведении монотерапии валсартаном на фоне применения следующих лекарственных средств: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Лекарственные взаимодействия для гидрохлоротиазида

Литий

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

Другие гипотензивные препараты

Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в т.ч. гуанетидина, метилдопы, бета-адреноблокаторов, вазодилататоров,

блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРАII, ингибиторов ренина).

Курареподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие недеполяризующих миорелаксантов.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в крови

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

Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови

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

Гипогликемические средства

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

Сердечные гликозиды

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

НПВП

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

Н- и м-*холиноблокаторы*

Н- и м-холиноблокаторы (в т.ч. атропин, бипериден) могут повышать биодоступность гидрохлоротиазида, что связано со снижением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида.

Анионобменные смолы

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

Витамин D и соли кальция

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

Циклоспорин

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

Метилдопа

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

Прессорные амины

Гидрохлоротиазид может снижать ответ организма на введение прессорных аминов (норэпинефрин). Клиническое значение этого взаимодействия незначительное и не может препятствовать их совместному применению.

Другие виды взаимодействия

Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может привести к увеличению частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу; увеличению риска развития побочных эффектов амантадина; усилить гипергликемический эффект диазоксида, привести к уменьшению выведения почками препаратов, обладающих цитотоксическим действием (например, циклофосфамида, метотрексата), к потенцированию их миелосупрессивного действия.

Этанол, барбитураты и наркотические средства

Совместное применение с гидрохлоротиазидом может потенцировать развитие ортостатической гипотензии.

Особые указания

Препарат Ванатекс Комби может применяться в качестве начальной терапии у пациентов, которым, наиболее вероятно, может потребоваться несколько препаратов для достижения целевых значений артериального давления. Выбор препарата Ванатекс Комби для начальной терапии артериальной гипотензии должен быть основан на оценке соотношения потенциальной пользы и рисков.

Нарушение функции печени

Препарат Ванатекс Комби не применяется у пациентов с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, при наличии обструкции желчевыводящих путей и холестаза следует применять с осторожностью.

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 клинических проявлений гипокалиемии (мышечной слабости, парезов, изменений показателей ЭКГ) лечение препаратом Ванатекс Комби 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 препарата Ванатекс Комби 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.

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 Ванатекс Комби 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 Ванатекс Комби может быть продолжено.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Ванатекс Комби может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови,

поэтому у таких пациентов препарат Ванатекс Комби должен применяться с осторожностью.

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.

Системная красная волчанка

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

Другие метаболические нарушения

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

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 Ванатекс Комби в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно отменен, возобновление приема прапарата Ванатекс Комби 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 снижение зрения или боль в глазу, обычно возникающие в период от нескольких часов до недели после начала терапии. Нелеченная закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо прекратить прием гидрохлоротиазида. Дополнительное медикаментозное или хирургическое лечение может потребоваться, если внутриглазное давление после отмены препарата не снижается.

Гидрохлоротиазид может давать положительные результаты при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенного внимания, так как во время лечения возможно развитие головокружения или слабости на фоне артериальной гипотензии.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг.

По 14 таблеток в блистер из фольги Ал/ПВХ/ПВДХ.

По 1 или по 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

Организация, принимающая претензии потребителей

ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29

Телефон/факс: (495) 702-95-03

Руководитель отдела регистрации зарубежных препаратов **Щуклин М.А.**