ЛП-№(004889)-(РГ-RU) от 18.03.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валз Н, 80 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валз Н, 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валз Н, 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: валсартан + гидрохлоротиазид

Валз Н, 80 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактозы моногидрат (см. раздел 4.3, 4.4).

Валз Н, 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактозы моногидрат, краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (см. раздел 4.3, 4.4).

Валз Н, 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактозы моногидрат (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валз Н, 80 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с маркировкой «V» с одной стороны и «H» с другой стороны.

Валз Н, 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, с маркировкой «V» с одной стороны и «H» с другой стороны.

Валз Н, 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с маркировкой «V» с одной стороны и «H» с другой стороны.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Валз Н показан к применению у взрослых при:

- артериальной гипертензии (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В зависимости от клинической ситуации, рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка, содержащая валсартан + гидрохлоротиазид в фиксированной комбинации дозировкой 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг.

Не рекомендовано применение препарата для начальной терапии у пациентов с уменьшением ОЦК.

Максимальная суточная доза составляет 320 мг + 25 мг.

Максимальный антигипертензивный эффект отмечается как правило в течение 2-4 недель.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м^2) коррекции дозы препарата не требуется. Препарат не следует применять у пациентов с анурией или нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе гидрохлоротиазида. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако, у пациентов данной категории возможно одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с соблюдением особой осторожности.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), а также пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валз Н у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат следует принимать ежедневно внутрь 1 раз в сутки, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи, предпочтительно в одно и то же время.

4.3. Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Гиперчувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонамида, или любому другому компоненту препарата;
- беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания;
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз печени и холестаз;
- анурия, тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории пациентов до настоящего времени не установлены);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Одновременное применение с калийсберегающими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия.
- Односторонний или двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки.
- Состояния, сопровождающиеся нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатии, сопровождающиеся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек; гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Выраженный дефицит натрия и/или снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков).
- Нарушение функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса по классификации NYHA, митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Системная красная волчанка.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Сахарный диабет, гиперурикемия.
- Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.
- Обструктивные заболевания желчевыводящих путей и холестаз.
- Аллергические реакции на пенициллин в анамнезе.
- Состояние после трансплантации почки.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».
- Подагра.
- Немеланомный рак кожи в анамнезе.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызвать гипокалиемию, и препаратов лития.

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.

Изменения содержания электролитов сыворотки 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 случае симптоматической гипокалиемии (например, при появлении мышечной слабости, парестезии, изменений на электрокардиограмме) применение препарата следует прекратить. До начала терапии тиазидными диуретиками следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Валз Н следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоретический алколоз, 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).

Дефицит в организме натрия и/или снижение ОЦК

У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или со снижением ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Валз Н 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 Валз Н может быть продолжено.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Валз Н может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, 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 обструктивной 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (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 тяжести (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 (класс А и В по 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, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении или активации системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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. 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

Не рекомендуется назначение терапии препаратом Валз Н 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 неконтролируемым, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II (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 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 4.8).

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 1 430 833 и 172 462 контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (>50000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95 % доверительный интервал (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 с скорректированным ОР 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6), который возрастает до 3,9 (95 % ДИ: 3,0–4,9) для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

высоких доз (–25 000 мг), и 7,7 (95 % ДИ: 5,7–10,5) для наивысшей совокупной дозы (~100 000 мг). К примеру, совокупная доза 100 000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг (см. раздел 4.8).

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на диагноз ОРДС необходимо отменить препарат Валз Н и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть по сути не содержит натрия.

Препарат содержит лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат содержит краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак

Препарат Валз Н, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг + 12,5 мг содержит краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида

Лекарственные средства, совместное применение с которыми следует избегать

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ, АРА II или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанный с препаратами лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Валз Н, поскольку почечный клиренс препаратов лития снижается под

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

воздействием тиазидных диуретиков. В связи с вышесказанным рекомендуется тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Лекарственные средства, одновременное применение с которыми требует осторожности

Лекарственные взаимодействия для валсартана

При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных валсартаном.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (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 Валз Н, 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 Валз Н, 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

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)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) у таких пациентов необходим контроль функции почек в начале одновременной терапии, а также в случае ее коррекции.

Белки-переносчики

По результатам исследования *in vitro* на 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.

Лекарственные взаимодействия для гидрохлоротиазида

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 антипсихотическими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии.

Другие гипотензивные препараты

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

Курареподобные 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 одновременном применении с вышеуказанными препаратами.

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.

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

Одновременное применение НПВП (например, производных салициловой кислоты, индометацина) с гидрохлоротиазидом может привести к уменьшению диуретического и антигипертензивного эффектов последнего. Сопутствующая гиповолемия может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности.

Аллопуринол

При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличения 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 со угнетением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и снижением скорости опорожнения желудка. Напротив, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида.

Анионообменные смолы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола. 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 урикозурических лекарственных препаратов, 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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 веществ необходимо компенсировать потерю жидкости

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Резюме рисков

Как для любого другого препарата, оказывающего влияние на РААС, противопоказано применение препарата Валз Н при беременности. Учитывая механизм действия АРАII, нельзя исключить риск для плода. Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфических лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместрах беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. При непреднамеренном приеме валсартана при беременности описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

Внутриутробное воздействие тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, на плод ассоциируется с развитием желтухи или тромбоцитопении у плода или новорожденного, а также может ассоциироваться с другими нежелательными реакциями, отмеченными у взрослых. В случае если беременность диагностирована в период лечения препаратом Валз Н, препарат следует отменить как можно раньше.

Клинические аспекты

Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием

Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развития послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.

Риск со стороны плода/новорожденного

Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибели плода.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При непреднамеренном приеме препаратов АРА во время беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.

Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для пациента с массой тела 60 кг), и кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела человека 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей в суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).

Гидрохлоротиазид

Не отмечено тератогенности и влияния гидрохлоротиазида на фертильность и оплодотворение в исследовании у 3 видов животных, которые получали гидрохлоротиазид внутрь. У крыс не отмечено дозозависимой фетотоксичности при применении внутрь в дозах 0, 100, 300 и 1000 мг/кг. Отставание набора массы тела умолочных крысят было обусловлено высокими дозами и диуретическим эффектом гидрохлоротиазида и соответствующим влиянием на продукцию молока.

Лактация

Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко. В доклинических исследованиях показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Валз Н не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.

Фертильность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Данных о влиянии амлодипина и валсартана на фертильность у человека нет.

В доклинических исследованиях не отмечено влияния амлодипина или валсартана на фертильность у крыс.

Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом

Данных о влиянии валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у человека нет. В доклинических исследованиях не отмечено влияния валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные лекарственные реакции (НР) 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 Валз Н, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата.

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

В пределах каждого системно-органного класса НР перечислены в порядке уменьшения важности.

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Валсартан+ Гидрохло-ротиазид**	**Валсартан**	**Гидрохлоро-тиазид**
Доброкачествен-ные, злокачественные и неуточненные новообразования	немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел 4.4)	-	-	частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(включая кисты и полипы)				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой	-	частота неизвестна	редко
	агранулоцитоз	-	-	очень редко
	угнетение костномозгового кроветворения	-	-	очень редко
	гемолитическая анемия	-	-	очень редко
	лейкопения	-	-	очень редко
	снижение гемоглобина и гематокрита	- -	частота неизвестна	-
	апластическая анемия	-	-	частота неизвестна
	нейтропения	частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы	некротизирующий васкулит	-	-	очень редко
	гиперчувствительность	-	частота неизвестна	-
	реакции гиперчувствительности – респираторный дистресс, включая некардиогенный отек легких и пневмонит	-	-	очень редко
Нарушения метаболизма и питания	повышение содержания калия в крови	-	частота неизвестна	-
	гипокалиемия	частота неизвестна	-	-
	повышение концентрации липидов в плазме крови	-	-	очень часто (в основном на фоне высоких доз гидрохлоротиазида)
	гипонатриемия	частота неизвестна	-	-
	гипомагниемия	-	-	часто
	гиперурикемия	-	-	часто
	ухудшение аппетита	-	-	часто
	гиперкальциемия	-	-	редко
	гипергликемия	-	-	редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	глюкозурия и ухудшение метаболического состояния при сахарном диабете	-	-	редко
	гипохлоремический алкалоз	-	-	очень редко
	дегидратация	нечасто	-	-
Психические нарушения	нарушения сна	-	-	редко
	депрессия	-	-	редко
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	-	-	редко
	парестезия	нечасто	-	редко
	головокружение	очень редко		редко
	синкопе	частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	-	-	редко (особенно в первые несколько недель лечения)
	нечеткость зрения	нечасто	-	-
	острый приступ закрытоугольной глаукомы	-	-	частота неизвестна
	хориоидальный выпот	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	шум в ушах	нечасто	-	-
	вертиго	-	нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	аритмия	-	-	редко
Нарушения со стороны сосудов	ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств)	-	-	часто
	васкулит	-	частота неизвестна	-
	артериальная гипотензия	нечасто	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	нечасто	-	-
	острый респираторный дистресс-синдром	-	-	очень редко
	некардиогенный отек легких	частота неизвестна	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Желудочно-кишечные нарушения	боль в животе	-	нечасто	-
	слабо выраженная тошнота	-	-	часто
	рвота	-	-	часто
	запор	-	-	редко
	диарея	очень редко	-	редко
	панкреатит	-	-	очень редко
	дискомфорт в животе	-	-	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	внутрипеченочный холестаз или желтуха	-	-	редко
	повышение активности «печеночных» ферментов	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	кожный зуд	-	частота неизвестна	-
	кожная сыпь	-	частота неизвестна	-
	реакция фотосенсибилизации	-	-	редко
	ангионевротический отек	-	частота неизвестна	-
	крапивница и другие виды кожной сыпи	-	-	часто
	буллезный дерматит	-	частота неизвестна	-
	некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз	-	-	очень редко
	волчаночноподоб-ные реакции	-	-	очень редко
	обострение кожных проявлений системной красной волчанки	-	-	очень редко
	мультиформная эритема	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	миалгия	нечасто	-	-
	артралгия	очень редко	-	-
	мышечный спазм	-	-	частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	почечная недостаточность	-	частота неизвестна	частота неизвестна (острая почечная недостаточность)
	нарушение функции почек	частота неизвестна	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	эректильная дисфункция	-	-	часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенная утомляемость	нечасто	-	-
	гипертермия	-	-	частота неизвестна
	астения	-	-	частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови	частота неизвестна	-	-
	повышение концентрации билирубина в крови	частота неизвестна	-	-
	повышение концентрации креатинина в крови	частота неизвестна	-	-
	повышение концентрации мочевины в крови	частота неизвестна	-	-

Описание отдельных нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией во время клинических исследований вне зависимости от связи с препаратом: боль в животе, боль в верхней части живота, тревога, артрит, астения, боль в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовое кровотечение, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, мышечный спазм, мышечный гипертонус, заложенность носа, назофарингит, тошнота, боль в шее, отек, периферический отек, средний отит, боль в конечности, ощущение сердцебиения, боль в гортани и глотке, поллакиурия, пирексия, синусит, заложенность придаточных пазух, сомноленция, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

нарушение зрения, НР, зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении препарата Валз Н, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата и при применении в пострегистрационном периоде.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке валсартана можно ожидать развития выраженной гипотензии, сопровождающейся угнетением сознания, сосудистым коллапсом и/или шоком с летальным исходом. При передозировке гидрохлоротиазида возможно появление следующих симптомов: тошнота, сонливость, гиповолемия, нарушения ритма сердца и мышечные спазмы, вызванные нарушением водно-электролитного баланса.

Лечение

Симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. В случае раннего выявления передозировки препарата рекомендовано вызвать у пациента рвоту. В случае возникновения выраженного снижения АД рекомендована в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида, сопровождающаяся регулярным контролем деятельности сердца и дыхательной системы, ОЦК и количества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

выделяемой мочи. На необходимый для терапии период времени пациента следует уложить, приподняв ему ноги.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ: C09DA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ангиотензин II является активным гормоном РААС и образуется из ангиотензина I при участии АПФ. Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах различных тканей; имеет широкий спектр физиологических эффектов, включающих в первую очередь как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции АД. Являясь мощным вазоконстриктором, ангиотензин II вызывает прямой прессорный ответ. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке ионов натрия.

Валсартан

Валсартан – активный и специфический антагонист АРА II для приема внутрь. Он избирательно блокирует рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует АПФ, также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина; не ожидается усиления побочных эффектов, связанных с брадикинином. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6 % пациентов, получавших валсартан, и у 7,9 % – получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании частота развития сухого кашля при применении валсартана и тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5 % и 19,0 % соответственно по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

сравнению с 68,5 % пациентов, которые получали ингибитор АПФ ($p < 0,05$). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Гидрохлоротиазид

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. Показано, что высокочувствительные рецепторы коркового слоя почек являются первичной точкой связывания для тиазидных диуретиков, что обеспечивает реализацию их действия в дистальных извитых почечных канальцах и ингибирование транспорта NaCl. Механизм действия тиазидных диуретиков реализуется через подавление ко-транспортной системы Na^+Cl^-, по-видимому, за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^-, что влияет на механизм реабсорбции электролитов: напрямую через увеличение экскреции ионов Na^- и Cl^- примерно в равной степени, и опосредовано через диуретический эффект, что приводит к уменьшению объема циркулирующей плазмы крови с последующим увеличением активности ренина плазмы крови, увеличением секреции альдостерона, увеличением выведения почками ионов калия и уменьшением содержания калия в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Валсартан

После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) валсартана в плазме крови достигается через 2–4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %.

При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48 %, однако концентрация валсартана в плазме крови сходна приблизительно через 8 часов после приема как с пищей, так и натощак. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, в связи с чем валсартан можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

Гидрохлоротиазид

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

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

Распределение

Валсартан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения в тканях. Валсартан в значительной степени (на 94–97 %) связывается с белками сыворотки крови, преимущественно с альбумином.

Гидрохлоротиазид

Кинетика распределения и выведения гидрохлоротиазида описывается в целом биэкспоненциальной нисходящей кривой. Кажущийся объем распределения составляет 4–8 л/кг. 40–70 % циркулирующего в плазме крови гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрации, приблизительно в 3 раза превышающей плазменную.

Биотрансформация

Валсартан

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму, только около 20 % дозы определяется в виде метаболитов. Гидроксильный метаболит обнаруживается в плазме крови в низких концентрациях (менее 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид выводится преимущественно в неизмененном виде.

Элиминация

Валсартан

Фармакокинетическая 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 и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30 % общего клиренса). T1/2 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. Концентрация валсартана в плазме крови у женщин и мужчин сходна.

Гидрохлоротиазид

Период полувыведения конечной фазы составляет в среднем 6–15 часов. При повторном применении кинетика гидрохлоротиазида не меняется, при приеме препарата 1 раз в сутки аккумуляция минимальна. Более 95 % всосавшейся дозы выводится в неизмененном виде почками.

Валсартан + гидрохлоротиазид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При одновременном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида уменьшается примерно на 30 %. Одновременный прием с гидрохлоротиазидом, существенно не влияет на кинетику валсартана. Отмеченное взаимодействие не оказывает влияния на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида, т.к. в контролируемых клинических исследованиях был показан отчетливый антигипертензивный эффект комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

Пациенты пожилого возраста

У некоторых пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана была несколько выше, чем у пациентов молодого возраста, однако это не было клинически значимым.

Ограниченные данные позволяют предположить, что у пожилых (как здоровых, так и пациентов с артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев .

Почечная недостаточность

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов со СКФ 30–70 мл/мин/1,73 м^2.

В настоящее время нет данных по применению препарата Валз Н у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) и пациентов, получающих гемодиализ. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками плазмы крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно выводить из организма гидрохлоротиазид.

В условиях нарушения функции почек средние пиковые значения концентрации в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость выведения почками снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести $T_{1/2}$ увеличивается практически вдвое. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек значительно снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин). Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано.

Печеночная недостаточность

В фармакокинетическом исследовании AUC валсартана у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести удваивалась по сравнению со здоровыми добровольцами. В настоящее время нет данных по применению валсартана у пациентов с нарушением функции печени функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Противопоказано применение препарата Валз Н у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Валз Н, 80 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая pH 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К29-32

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка Опадрай II 85G34642 Розовый:

Поливиниловый спирт

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 3350

Лецитин

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид черный

Валз Н, 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая pH 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К29-32

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка Опадрай II 85G25455 Красный:

Поливиниловый спирт

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тальк

Макрогол 3350

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный

Краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак

Лецитин

Валз Н, 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая pH 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К29-32

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка Опадрай II 85G23675 Оранжевый:

Поливиниловый спирт

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 3350

Краситель железа оксид желтый

Лецитин

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид черный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Алюминиевая фольга или стрип Алюминиевая фольга/ Алюминиевая фольга.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2024 № 23382
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Для дозировки 80 мг + 12,5 мг: по 1, 2, 4 блистера или стрипа по 7 таблеток; по 1, 2, 3, 10 блистеров или стрипов по 10 таблеток; по 4 или 7 блистеров или стрипов по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Для дозировок 160 мг + 12,5 мг и 160 мг + 25 мг: по 1, 2, 4 блистера или стрипа по 7 таблеток; по 1, 2, 3, 9 блистеров или стрипов по 10 таблеток; по 4 или 7 блистеров или стрипов по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Актавис Групп ПТС ехф.,

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Валз Н доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/