

Склад

діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний; гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, оксид заліза червоний (Е 172) – лише у Вальсакор Н 320.

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Вальсакор Н 320: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТХ C09D A03.

Фармакодинаміка

Валсартан/гідрохлоротіазид

Позитивний вплив валсартану у комбінації з гідрохлоротіазидом на серцево-судинну летальність та захворюваність дотепер не відомий.

Епідеміологічні дослідження показали, що довготривале лікування гідрохлоротіазидом знижує ризик серцево-судинної летальності та захворюваності.

Валсартан

Валсартан – це активний, потужний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II (АРА II), що призначений для внутрішнього застосування. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, які відповідальні за відомі дії ангіотензину II. При збільшенні концентрації ангіотензину II у плазмі крові після блокади рецепторів AT1 відбувається стимуляція незаблокованих рецепторів AT2, які регулюють дію рецепторів AT1. Валсартан не проявляє будь-якої агоністичної активності відносно рецепторів AT1 і має значно більшу спорідненість

(приблизно в 20000 разів) з рецепторами AT₁, ніж з рецепторами AT₂. Невідомо, чи зв'язується валсартан з іншими гормональними рецепторами, чи блокує їх або іонні канали, які є важливими у кардіоваскулярній регуляції.

Валсартан не пригнічує активності ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), відомого також як кініназа II, що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Оскільки немає жодного впливу на АПФ та жодного підвищення рівня брадикініну або речовини P, малоймовірно, що антагоністи ангіотензину II будуть асоціюватися з кашлем.

Введення валсартану пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску без зміни частоти пульсу. У більшості пацієнтів після введення одноразової пероральної дози початок антигіпертензивної дії відбувається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект триває більше 24 годин після прийому дози. Під час повторного дозування максимальний ефект досягається протягом 2-4 тижнів та триває протягом довготривалої терапії. Разом з гідрохлоротіазидом досягається додаткове зниження артеріального тиску.

Різде припинення прийому валсартану не призводило до появи артеріальної гіпертензії або інших побічних клінічних явищ.

Гідрохлоротіазид

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії тіазидних діуретиків, і де відбувається пригнічення транспортування іонів Na і Cl у дистальні звивисті каналці. Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na⁺Cl⁻, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місце транспорту Cl⁻. Внаслідок цього механізми реабсорбції електролітів змінюються: виведення натрію та хлориду збільшується приблизно однаковою мірою; внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми з подальшим підвищенням активності реніну, секреції альдостерону та виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію в сироватці крові. Зв'язок між реніном та альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому при супутньому лікуванні валсартаном, можливо, через блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) зменшується спричинене гідрохлоротіазидом виведення калію порівняно з монотерапією гідрохлоротіазидом.

Фармакокінетика

Валсартан/гідрохлортіазид

Системна доступність гідрохлортіазиду знижується приблизно на 30% при супутньому застосуванні з валсартаном. Кінетика валсартану не зазнає значного впливу при супутньому застосуванні з гідрохлортіазидом. Така очевидна взаємодія не впливає на комбіноване застосування валсартану та гідрохлортіазиду, оскільки чіткий гіпотензивний ефект комбінації перевищує ефект, досягнутий при монотерапії будь-якою з активних субстанцій.

Валсартан

Абсорбція

Після перорального прийому валсартану пікові концентрації валсартану у плазмі крові (C_{max}) досягаються через 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23%. Вживання їжі знижує вплив (що вимірюється AUC) валсартану приблизно на 40% та C_{max} приблизно на 50%, хоча, починаючи приблизно з 8 години після прийому, концентрації валсартану у плазмі подібні у пацієнтів, які прийняли їжу, та у пацієнтів натще. Однак таке зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту. Тому валсартан можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Стабільний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів, це свідчить про те, що валсартан неактивно розподіляється у тканинах. Валсартан активно зв'язується з білками сироватки крові (94-97%), зокрема з альбуміном.

Біотрансформація

Валсартан біотрансформується у незначній кількості, оскільки лише 20% дози відновлюється у вигляді метаболітів. Гідроксильний метаболіт було виявлено у плазмі у невеликих концентраціях (менше 10% AUC для валсартану). Цей метаболіт неактивний з фармакологічної точки зору.

Виведення

Валсартан демонструє кінетику мультиекспоненційного розпаду ($t_{1/2\alpha}$ через <1 годину та $t_{1/2\beta}$ через приблизно 9 годин). Валсартан виводиться здебільшого з калом (приблизно 83% дози) та сечею (приблизно 13% дози), в основному у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану з плазми крові становить близько 2 л/год, а нирковий кліренс – 0,62 л/год (приблизно 30% від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Гідрохлоротіазид

Абсорбція

Абсорбція гідрохлоротіазиду після перорального застосування дози є швидкою (t_{max} приблизно 2 години), характеристики абсорбції подібні для лікарських форм суспензія і таблетки. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 60-80 % після перорального застосування. Повідомлялося, що супутній прийом з їжею призводить як до збільшення, так і до зниження системної біодоступності гідрохлоротіазиду порівняно зі станом натще. Частота коливань таких ефектів є малою та становить мінімальну клінічну значущість. Збільшення середньої величини AUC є лінійним та пропорційним до дози у межах діапазону терапевтичного дозування. Немає жодних змін у кінетиці гідрохлоротіазиду при повторному дозуванні, а кумуляція є мінімальною при дозуванні 1 раз на добу.

Розподіл

Кінетика розподілу та виведення описується загальною біекспоненційною низхідною кривою. Уявний об'єм розподілу становить 4-8 л/кг. Гідрохлоротіазид у загальному кровообігу зв'язується з білками сироватки крові (40-70 %), головним чином з альбуміном сироватки.

Гідрохлоротіазид також акумулюється в еритроцитах, приблизно в 1,8 раза перевищуючи рівень у плазмі.

Виведення

Більше 95 % дози гідрохлоротіазиду, що всмокталась, виводиться у незмінену вигляді із сечею. Виведення нирками складається з пасивної фільтрації та активної секреції у каналці нирок. Кінцевий період напіввиведення становить 6-15 годин.

Особливі групи пацієнтів

Особи літнього віку

Дещо більша системна експозиція до валсартану спостерігалась у деяких осіб літнього віку, ніж у молодих осіб; однак не було показано, що це має будь-яке клінічне значення.

Обмежені дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлоротіазиду знижується як у здорових осіб літнього віку, так і в осіб літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно зі здоровими молодими добровольцями.

Порушення функції нирок

При рекомендованій дозі валсартану/гідрохлоротіазиду не потрібно жодного коригування дози для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв.

Щодо пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та пацієнтів, які отримують сеанси діалізу, немає жодних даних для валсартану/гідрохлоротіазиду. Валсартан дуже міцно зв'язується з білками плазми та не виводиться за допомогою діалізу, тоді як кліренс гідрохлоротіазиду досягається за допомогою діалізу.

Кліренс гідрохлоротіазиду через нирки складається з пасивної фільтрації та активної секреції в каналці нирок. Як і очікується для речовини, що майже повністю виводиться нирками, функція нирок має помітний ефект на кінетику гідрохлоротіазиду.

Порушення функції печінки

Немає жодних даних про застосування валсартану пацієнтам з тяжкими порушеннями печінки. Захворювання печінки значно не впливає на фармакокінетику гідрохлоротіазиду.

Показання

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких належно не регулюється монотерапією.

Протипоказання

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до похідних сульфонамідів; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестази; анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія або симптоматична гіперурикемія; одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, у тому числі валсартану або інгібіторів АПФ з аліскіреном у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73м²); вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Взаємодії з комбінацією валсартану та гідрохлортіазиду

Супутнє застосування не рекомендується

Літії

Повідомлялося про тимчасове підвищення концентрації літію в сироватці крові та токсичність під час супутнього прийому літію та інгібіторів АПФ та/або тiazидів, у тому числі гідрохлортiazиду. Через недостатність досвіду щодо супутнього застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо доведена необхідність застосування цієї комбінації, рекомендується спостерігати за рівнем літію в сироватці крові.

Супутнє застосування, яке потребує особливої обережності

Інші антигіпертензивні препарати

Препарат може посилити ефект інших антигіпертензивних препаратів (наприклад, інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)

Можлива знижена реакція у відповідь на пресорні аміни, але цього недостатньо для припинення їх прийому.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (>3 г/добу) та неселективні НПЗП

При супутньому прийомі блокаторів рецепторів ангіотензину II (АРА II) з НПЗП може виникати послаблення антигіпертензивного ефекту. Також супутній прийом препаратів Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 та НПЗП може підвищити ризик погіршення функції нирок та призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові.

Тому рекомендується моніторинг функції нирок на початку лікування, а також достатнє забезпечення пацієнта рідиною.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) препаратами груп АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном

У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, збільшується кількість випадків гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії і дисфункції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) у порівнянні з монотерапією. Не рекомендується подвійна блокада РААС із застосуванням інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену. Якщо терапія подвійною блокадою РААС вважається абсолютно

необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і показників артеріального тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики, препарати калію, замінники солі, що містять калій, та інші речовини, які можуть підвищити рівень калію

Слід бути обережними при супутньому прийомі препаратів, що впливають на рівень калію. Необхідно часто перевіряти рівень калію в сироватці крові.

Транспортери

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад, рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад, ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід дотримуватися належних заходів на початку або в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

Відсутність взаємодій

У дослідженнях із валсартаном жодних клінічно значущих взаємодій не було виявлено при прийомі валсартану з будь-якою з нижчезазначених речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенол, індометацин, гідрохлортіазид, амлодипін та глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть вступати у взаємодію з гідрохлортіазидом у складі препарату Вальсакор Н 320 (див. взаємодії з гідрохлортіазидом).

Взаємодії, пов'язані з гідрохлортіазидом

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Лікарські препарати, що асоціюються з підвищеною втратою калію та гіпокаліємією (наприклад калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні засоби, адренкортикотропні гормони, амфотерицин, кареноксолон, пеніцилін G, саліцилова кислота та похідні).

Якщо ці препарати необхідно призначити разом з комбінацією валсартан/гідрохлоротіазид, рекомендується контролювати рівень калію у плазмі крові. Ці лікарські засоби можуть посилити вплив гідрохлоротіазиду на рівень калію в сироватці.

Лікарські засоби, здатні індукувати шлуночкову тахікардію «torsades de pointes»

З огляду на ризик гіпокаліємії, гідрохлоротіазид слід з обережністю застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що можуть індукувати шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes», зокрема, антиаритмічними засобами Іа та ІІІ класу, а також з деякими антипсихотичними засобами.

Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію у сироватці крові

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися у разі одночасного прийому таких лікарських засобів, як антидепресанти, антипсихотичні препарати, протиепілептичні препарати тощо. У разі тривалого застосування цих лікарських засобів рекомендується обережність.

Лікарські засоби, що можуть спричинити шлуночкову тахікардію «torsades de pointes»:

- антиаритмічні препарати класу Іа (наприклад квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу ІІІ (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші (наприклад бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно).

Через ризик гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід вводити з обережністю з лікарськими препаратами, що можуть викликати шлуночкову тахікардію «torsades de pointes».

Серцеві глікозиди

У разі наявності аритмії серця, спричиненої дигіталісом, при прийомі тіазидів може спостерігатися гіпокаліємія або гіпомагніємія.

Солі кальцію та вітамін D

Прийом тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, у комбінації з вітаміном D або з кальцієвими солями може спричинити зростання рівня кальцію в сироватці крові. Супутнє застосування тіазидних діуретиків з кальцієвими солями може спричинити гіперкальціємію у пацієнтів зі схильністю до гіперкальціємії (наприклад, пацієнти з гіперпаратиреоїдизмом, злоякісними пухлинами або станами, зумовленими дефіцитом вітаміну D) шляхом підвищення каналцевої реабсорбції кальцію.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні препарати та інсулін)

Тіазиди можуть змінити переносимість глюкози. Може виникнути потреба у коригуванні дози протидіабетичних препаратів.

Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик лактатацидозу, спричиненого вірогідною функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з прийомом гідрохлортіазиду.

Бета-блокатори та діазоксид

Супутнє застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з бета-блокаторами може підвищити ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть підсилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Лікарські засоби, що застосовуються при лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Існує необхідність у коригуванні дози препаратів проти подагри, оскільки гідрохлортіазид може збільшити рівень сечової кислоти у сироватці крові. У разі необхідності слід збільшити дозу пробенециду або сульфінпіразону. Супутній прийом тіазидних діуретиків може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні препарати (наприклад, атропін, біпериден)

Біодоступність тіазидних діуретиків може зрости при прийомі антихолінергічних препаратів (наприклад, атропіну, біперидену), зокрема внаслідок зниження перистальтики шлунка та швидкості випорожнення шлунка. Також очікується, що прокінетичні лікарські засоби, наприклад цизаприд, можуть зменшити біодоступність тіазидних діуретиків.

Амантадин

Тіазидні діуретики збільшують ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Іонообмінні смоли

Абсорбція тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, порушується при супутньому прийомі холестираміну або колестиполу.

Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть зменшити виведення нирками цитотоксичних препаратів та потенціювати їх мієлосупресивні ефекти.

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, посилюють дію похідних кураре.

Циклоспорин

Супутній прийом із циклоспорином може підвищити ризик виникнення гіперурикемії та появу симптомів, що нагадують загострення подагри.

Алкоголь, барбітурати або наркотичні речовини

Супутнє застосування тіазидних діуретиків з речовинами, які також сприяють зниженню артеріального тиску (наприклад, шляхом зниження активності симпатичної нервової системи або судинорозширювальної дії) може потенціювати ортостатичну гіпотензію.

Метилдопа

Зафіксовано випадки гемолітичної анемії, яка виникала при супутньому прийомі гідрохлортіазиду та метилдопи.

Карбамазепін

У пацієнтів, які отримують гідрохлортіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Таких пацієнтів слід повідомити про можливість гіпонатріємічної реакції і спостерігати належним чином.

Йодне контрастне середовище

У разі зневоднення внаслідок прийому діуретиків виникає підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при великих дозах препаратів йоду. Пацієнтам слід провести регідrataцію перед введенням.

Особливості застосування

Дисбаланс електролітів у сироватці крові

Валсартан

Супутній прийом з добавками калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими препаратами, що можуть збільшити рівень калію (наприклад з гепарином) не рекомендується. При необхідності слід проводити моніторинг рівня калію.

Гідрохлоротіазид

Повідомлялося про гіпокаліємію під час лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид. Рекомендується частий моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, асоціювалося з гіпонатріємією та гіпохлоремічним алкалозом. Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії. Тіазидні діуретики знижують виведення кальцію. Це може призвести до гіперкальціємії.

Для кожного пацієнта, який проходить діуретичну терапію, через відповідні інтервали слід проводити періодичний аналіз рівня електролітів у сироватці.

Пацієнти з дисбалансом натрію та/або об'єму циркулюючої крові

За пацієнтами, які приймають тіазидні діуретики, слід встановити спостереження щодо появи клінічних проявів дисбалансу рідин або електролітів.

У пацієнтів з вираженим дисбалансом натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі (наприклад у тих, які приймають великі дози діуретиків) у рідкісних випадках може виникати симптоматична гіпотензія після початку терапії препаратом Вальсакор Н 320. Дисбаланс натрію та/або об'єму циркулюючої крові слід відкоригувати перед початком лікування препаратом Вальсакор Н 320.

У разі гіпотензії пацієнта слід покласти у положенні лежачи і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію сольового розчину. Лікування можна продовжувати одразу ж після стабілізації артеріального тиску.

Пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами або з іншими станами, зі стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

У пацієнтів, функція нирок яких головним чином залежить від активності РААС (наприклад, пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами), лікування засобами, які діють на РААС, може спричинити олігурію та/або прогресуючу азотемію, у рідкісних випадках – з гострою нирковою недостатністю. Не встановлена безпека застосування препаратів Вальсакор Н

320 пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами.

Тому не слід виключати, що через пригнічення РААС при застосуванні препарату Вальсакор Н 320 може розвинути ниркова недостатність.

Вальсакор Н 320 не слід застосовувати таким пацієнтам.

Стеноз ниркової артерії

Вальсакор Н 320 не слід застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з одностороннім або двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки у таких пацієнтів можуть збільшитися рівні сечовини в крові та креатиніну в сироватці крові.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не слід застосовувати препарати Вальсакор Н 320, оскільки не активується їх РААС.

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і з іншими судинорозширювальними препаратами, слід бути особливо обережними пацієнтам, які страждають від стенозу аорти або мітрального клапана або від гіпертрофічної обструктивної кардіоміопатії.

Порушення функції нирок

Коригування дози не потрібне для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок та з кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв. Треба з обережністю застосовувати Вальсакор® Н 320 при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок. Вони неефективні в якості монотерапії при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), але їх можна застосовувати з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть у пацієнтів з кліренс креатиніну < 30 мл/хв.

Трансплантація нирки

Відсутній досвід безпечного застосування препарату Вальсакор Н 320 пацієнтам з нещодавно проведеною трансплантацією нирки.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна. Однак Вальсакор Н 320 слід застосовувати з обережністю. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду.

Ангіоневротичний набряк

Про виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряк обличчя, губ, глотки та/або язика) повідомлялось у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі і при застосуванні інших АРА II. При розвитку набряку Квінке лікування АРА II слід негайно припинити. Повторне застосування препарату протипоказане.

Системний червоний вовчак

Повідомлялося про загострення або активацію системного червоного вовчака при застосуванні тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид.

Інші метаболічні порушення

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть ускладнити переносимість глюкози та підвищити рівень холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти в сироватці крові. Може знадобитися коригування дози антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін, хворим на цукровий діабет.

Тіазиди можуть зменшити виділення кальцію із сечею та спричинити супутнє та незначне підвищення рівня кальцію в сироватці при відсутності відомих розладів метаболізму кальцію. Помітна гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперальдостеронізму. Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням аналізу функції паращитоподібної залози.

Фоточутливість

При прийомі тіазидних діуретиків повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості. При появі під час лікування реакції фоточутливості рекомендується припинити лікування. Якщо необхідне повторне введення діуретика, рекомендується захистити зони, що можуть підпасти під вплив сонця або штучного ультрафіолетового світла.

Вагітність

У період вагітності не слід розпочинати застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо продовження лікування препаратом вважається

необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід змінити препарат на альтернативні антигіпертензивні засоби зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо підтверджено вагітність, лікування слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію.

Загальні

Слід бути обережними пацієнтам з підвищеною чутливістю до інших АРА II. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду є більш імовірними у пацієнтів з алергією та астмою.

Гостра закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид спричиняє ідіосинкратичні реакції, що призводять до гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. До симптомів належать гостре зниження гостроти зору чи біль в очах, які, як правило, виникають від кількох годин до 1 тижня після введення препарату. Відсутність лікування гострої закритокутової глаукоми може призвести до остаточної втрати зору.

Лікування гідрохлоротіазидом слід припинити якомога швидше. Може знадобитися термінова медична або хірургічна допомога у випадку, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії до сульфонамідів або пеніциліну.

Подвійна блокада РААС

Артеріальна гіпотензія, синкопе, інсульт, гіперкаліємія та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, спостерігалась у сприйнятливих людей, особливо при комбінації лікарських засобів, які впливають на цю систему. У зв'язку з подвійною блокадою РААС супутнє застосування аліскірену та АРА II або інгібіторів АПФ не рекомендується.

Особлива інформація про деякі з допоміжних речовин

Вальсакор Н 320 містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові. Гідрохлоротіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

На початку застосування препарату (період визначається лікарем) забороняється керувати автотранспортом та виконувати роботу з іншими механізмами. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Як і інші препарати, що безпосередньо діють на РААС, Вальсакор Н 320 протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Антагоністи Ang II можуть викликати ураження плода, подібні до тих, що викликають інгібітори АПФ.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ вагітним протягом II та III триместрів можуть викликати ураження та смерть плода. Гідрохлортіазид перетинає плаценту. Внутрішньоматковий вплив тіазидних діуретиків може призвести до тромбоцитопенії плода або новонародженого та може бути пов'язаний з іншими побічними реакціями, що мають місце у дорослих.

Період годування груддю

Якщо застосування препарату вкрай необхідне, годування груддю слід припинити. Протягом періоду годування груддю бажано використовувати альтернативні методи лікування з краще встановленими профілями безпеки, особливо у період годування новонародженого або недоношеної дитини. Немає жодної інформації щодо застосування валсартану протягом годування груддю. Гідрохлортіазид проникає у молоко людини в невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах викликають діурез, що може пригнічувати продукування молока.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Рекомендована доза препаратів Вальсакор Н 320 становить 1 таблетку на добу. Рекомендується титрування дози окремих компонентів. У кожному випадку підвищення до наступної дози шляхом титрування окремих компонентів слід контролювати, щоб зменшити ризик появи артеріальної гіпотензії та інших

побічних явищ.

При клінічній відповідності може бути розглянуто питання прямого переходу від монотерапії до фіксованої комбінації для пацієнтів, артеріальний тиск яких відповідно не контролюється монотерапією валсартаном або гідрохлоротіазидом, за умови, що буде дотримана послідовність титрування рекомендованих доз для окремих компонентів.

Слід оцінити відповідну клінічну реакцію на прийом препарату Вальсакор Н 320 після початку терапії. Якщо достатнього зниження артеріального тиску не досягається, пацієнтам слід призначати препарат Вальсакор HD 320.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг.

Антигіпертензивний ефект головним чином відзначається у перші 2 тижні лікування.

У більшості пацієнтів максимальний ефект спостерігається протягом 4 тижнів. Однак деяким пацієнтам може знадобитися 4-8 тижнів лікування. Це слід враховувати під час титрування дози.

Якщо при прийомі препарату Вальсакор HD 320 через 8 тижнів не спостерігається жодного відповідного додаткового ефекту, слід прийняти рішення про лікування за допомогою додаткового або альтернативного антигіпертензивного лікарського засобу.

Метод застосування

Вальсакор Н 320 можна застосовувати незалежно від прийому їжі, запиваючи таблетки водою.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з нирковою недостатністю незначного або помірного ступеня не потребується коригування дози (ШКФ $\geq$ 30 мл/хв). Через вміст гідрохлоротіазиду препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв) та анурією (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»). Одночасне застосування з аліскіреном протипоказане пацієнтам із нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції печінки

У пацієнтів з печінковою недостатністю у незначній та помірній формі без холестазу, доза валсартану не має перевищувати 80 мг (див. розділ «Особливості

застосування»). Коригування дози гідрохлоротіазиду не потребується для пацієнтів з печінковою недостатністю у незначній або помірній формі. Через вміст валсартану, препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю або з біліарним цирозом печінки та холестазом (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Цукровий діабет

Одночасне застосування валсартану та аліскірену протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку жодного коригування дози не потрібно.

Діти

Вальсакор Н 320 не рекомендуються для застосування дітям через відсутність даних про безпеку та ефективність.

Передозування

Симптоми

Передозування валсартаном може призвести до помітної артеріальної гіпотензії, що може спричинити пригнічення свідомості, циркуляторного колапсу та/або шоку. Також можуть з'явитися такі прояви та симптоми через передозування гідрохлоротіазидом: нудота, сонливість, гіповолемія та електролітний дисбаланс, які супроводжуються серцевими аритміями та спазмами м'язів.

Найхарактернішими ознаками та симптомами передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

Лікування

Терапевтичні заходи залежать від часу введення та типу і тяжкості симптомів; найголовніше – стабілізувати стан кровообігу.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнта слід помістити у положення лежачи та провести коригування об'єму крові та сольового балансу.

Валсартан не можна вивести за допомогою гемодіалізу через його стійкий зв'язок з протеїнами плазми, а виведення гідрохлоротіазиду можна здійснити за допомогою діалізу.

Побічні реакції

Нижче за системами органів представлено побічні реакції, що частіше виникали при прийомі комбінації валсартану та гідрохлоротіазиду, ніж при прийомі плацебо, про які були повідомлення у ході клінічних досліджень та лабораторних спостережень, а також окремі постмаркетингові повідомлення. Побічні реакції, що виникали при прийомі кожного окремого компонента, але які не спостерігалися у ході клінічних досліджень, можуть з'явитися під час лікування комбінацією валсартану та гідрохлоротіазиду.

Побічні реакції розподілені за частотою появи: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

У кожній групі за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

Частота появи побічних реакцій при прийомі валсартану/гідрохлоротіазиду

Інфекції

Нечасто: вірусні інфекції, лихоманка.

З боку обміну речовин та харчування

Нечасто: зневоднення.

Невідомо: гіпокаліємія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи

Дуже часто: головний біль, втома.

Нечасто: астенія, запаморочення, безсоння, тривожність, парестезія.

Рідко: депресія.

Невідомо: втрата свідомості (синкопе).

З боку органів зору

Нечасто: нечіткість зору.

Рідко: кон'юнктивіт.

З боку органів слуху

Нечасто: отит середнього вуха, дзвін у вухах.

З боку судинної системи

Нечасто: артеріальна гіпотензія, набряк, гіпергідроз.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів.

Нечасто: бронхіт, задишка, синусит, глотково-гортанний біль, сухість у роті.

Дуже рідко: носова кровотеча.

Невідомо: некардіогенний набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже рідко: діарея.

Нечасто: біль у животі, диспепсія, нудота, гастроентерит.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Часто: біль у спині, артралгія.

Нечасто: біль у руках або ногах, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, м'язові судоми, міалгія;

З боку нирок та сечовивідної системи

Нечасто: часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів.

Невідомо: порушення функції нирок.

Загальні розлади та порушення умов введення

Нечасто: підвищена втомлюваність.

За лабораторними дослідженнями

Невідомо: підвищення сечової кислоти в сироватці крові, підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення азоту сечовини в крові, нейтропенія.

Наступні реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним препаратом: абдомінальний біль, абдомінальний біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, запаморочення, диспепсія, задишка, сухість у роті, носові кровотечі, імпотенція, гастроентерит, головний біль, підвищене потовиділення, гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, судоми м'язів, розтягнення м'язів, нудота, закладеність носа, застійні явища у навколоносових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією.

Додаткова інформація про окремі компоненти

Побічні реакції, про які повідомили раніше при застосуванні одного з окремих компонентів, також можуть з'явитися під час лікування препаратом Вальсакор Н 320, навіть якщо вони не спостерігалися у ході клінічних досліджень або протягом постмаркетингового періоду.

Частота появи побічних реакцій при прийомі валсартану

З боку кровоносної та лімфатичної системи

Невідомо: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Дуже рідко: некротизуючий васкуліт, реакції підвищеної чутливості/алергічні реакції.

З боку обміну речовин та харчування

Часто: гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія, втрата апетиту.

З боку органів слуху

Нечасто: вертиго.

З боку судинної системи

Невідомо: васкуліт.

З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: абдомінальний біль.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Невідомо: підвищення значень печінкової проби.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Невідомо: ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, бульозний дерматит.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Невідомо: ниркова недостатність.

Наступні реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним препаратом: артралгія, астенія, біль у спині, діарея, запаморочення, головний біль, безсоння, зниження лібідо, нудота, набряк, фарингіт, риніт, синусит, запалення верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції.

Частота появи побічних реакцій при прийомі гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у Вальсакор Н 320. Наступні небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, у вигляді монотерапії:

З боку обміну речовин та харчування

Дуже часто: при застосуванні високих доз збільшення рівнів ліпідів крові.

Часто: гіпомагніємія, гіперурикемія.

Рідко: гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та порушення метаболізму хворих на діабет.

Дуже рідко: гіпохлоремічний алкалоз.

З боку кровоносної та лімфатичної системи

Рідко: тромбоцитопенія, іноді з пурпурою;

дуже рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку.

Невідомо: апластична анемія.

З боку імунної системи

Дуже рідко: реакції підвищеної чутливості.

З боку психіки

Рідко: депресія, розлади сну.

З боку нервової системи

Рідко: головний біль, запаморочення, парестезії.

З боку органів зору

Нечасто: нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування.

Невідомо: гостра закритокутова глаукома.

З боку серця

Рідко: серцева аритмія.

З боку судин

Часто: постуральна гіпотензія, яка може посилюватись при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Дуже рідко: дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: втрата апетиту, легка нудота та блювання.

Рідко: запор, дискомфорт у травному тракті, діарея.

Дуже рідко: панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Рідко: внутрішньопечінковий холестаз чи жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Часто: кропив'янка та інші форми висипань;

рідко: фоточутливість;

дуже рідко: некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз шкіри, шкірні реакції, подібні до реакцій червоного вовчака, реактивація шкірних проявів червоного вовчака.

Невідомо: мультиформна еритема.

З боку статевий системи та молочних залоз

Часто: імпотенція.

З боку нирок та сечовивідної системи

Невідомо: гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату

Невідомо: підвищення температури, втома.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Невідомо: м'язові спазми.

При появі тяжких побічних ефектів прийом препаратів Вальсакор Н 320 слід припинити.

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії світла та вологості. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

КРКА, д.д., Ново место.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).