

ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА (VALSARTAN-H-ZENTIVA)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, сорбіт (Е 420), магнію карбонат, крохмаль прежелатинізований, повідон, натрію стеарилфумарат, натрію лаурилсульфат, кросповідон (тип А), лактози моногідрат, гіпромелоза 2910/5, тальк, макрогол 6000, заліза оксид червоний (Е 172), індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики.

Код АТС С09D А03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих, тиск крові яких не регулюється монотерапією.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до валсартану, гідрохлоротіазиду, інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів, або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаза.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія.
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія і симптоматична гіперурикемія.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг 1 раз на добу.

При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3-4 тижні лікування рекомендується продовження лікування дозою 160 мг/12,5 мг.

Після початку лікування слід оцінити рівень клінічної відповіді на ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА. Якщо артеріальний тиск залишається неконтрольованим, можна збільшити дозу препарату до максимальної дози 320 мг для валсартану і 25 мг для гідрохлоротіазиду.

Суттєвий антигіпертензивний ефект настає за 2 тижні.

У більшості пацієнтів максимальний ефект спостерігають за 4 тижні. Однак деяким пацієнтам для досягнення максимального ефекту може знадобитися лікування протягом 4-8 тижнів. Це слід враховувати під час титрування дози.

Спосіб застосування

ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА можна приймати з їжею чи без неї, запиваючи водою.

Особливі групи хворих

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) корекція дози не потрібна. Через вміст гідрохлоротіазиду ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетичні властивості»).

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з легким чи помірним порушенням функції печінки без холестази доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетичні властивості»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Діти

Через відсутність даних про безпечність та ефективність препарату не рекомендовано застосовувати ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТИВА дітям.

Побічні реакції.

Побічні реакції, які під час клінічних досліджень і за результатами лабораторних аналізів на тлі прийому комбінації валсартану та гідрохлоротіазиду спостерігалися частіше, ніж при прийомі плацебо, а також побічні ефекти, дані про які надходили в окремих повідомленнях за результатами постмаркетингового нагляду, наведено нижче. Під час лікування комбінованим препаратом валсартан/гідрохлоротіазид можуть виникати побічні реакції, відомі для кожного компонента препарату окремо, але які не спостерігалися у ході клінічних досліджень з вивчення цієї комбінації.

Побічні реакції на лікарський засіб згруповано за частотою їх виникнення і наведено у порядку зменшення частоти з використанням таких критеріїв оцінки частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлені у порядку зменшення їх серйозності.

Побічні реакції на валсартан/гідрохлоротіазид

Таблиця 1

Метаболічні та аліментарні розлади	
Нечасто	Зневоднення
З боку нервової системи	
Дуже рідко	Запаморочення
Нечасто	Парестезія
Частота невідома	Синкопе
З боку органів зору	
Нечасто	Нечіткість зору
З боку органів слуху та рівноваги	
Нечасто	Відчуття шуму у вухах
З боку судин	
Нечасто	Артеріальна гіпотензія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	
Нечасто	Кашель
Частота невідома	Некардіогенний набряк легенів
З боку травної системи	
Дуже рідко	Діарея
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
Нечасто	Міалгія
Дуже рідко	Артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	
Частота невідома	Порушення функції нирок
Загальні розлади та реакції у місці введення	
Нечасто	Втомлюваність
Результати досліджень	
Частота невідома	Підвищений сироватковий рівень сечової кислоти, підвищені сироваткові рівні білірубину і креатиніну, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення концентрації азоту сечовини крові, нейтропенія

Додаткова інформація щодо окремих компонентів

Побічні реакції на один з компонентів, про які повідомлялося раніше, можуть виникати і під час застосування комбінації валсартану/гідрохлоротіазиду, навіть якщо такі реакції не спостерігались у ході клінічних досліджень чи протягом періоду постмаркетингового застосування комбінованого препарату.

Побічні реакції на валсартан

Таблиця 2

З боку крові та лімфатичної системи	
Частота невідома	Зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, тромбоцитопенія, нейтропенія
З боку імунної системи	
Частота невідома	Інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу
Метаболічні та аліментарні розлади	
Частота невідома	Підвищення сироваткового рівня калію
З боку органів слуху та рівноваги	
Нечасто	Вестибулярне запаморочення (вертиго)
З боку судин	
Частота невідома	Васкуліт
З боку травної системи	
Нечасто	Біль у животі
Гепатобіліарні розлади	
Частота невідома	Підвищення показників функції печінки
З боку шкіри і підшкірної клітковини	
Частота невідома	Ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж
З боку нирок та сечовивідних шляхів	
Частота невідома	Ниркова недостатність
Інфекції та інвазії	
Часто	Вірусні інфекції
Рідко	Інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіти, синусити
Дуже рідко	Риніти
З боку психіки	
Нечасто	Безсоння, зниження лібідо
З боку нервової системи	
Часто	Постуральне запаморочення
Нечасто	Запаморочення
Рідко	Вертиго
Дуже рідко	Головний біль
З боку серцево-судинної системи	
Часто	Ортостатична гіпотензія
Нечасто	Серцева недостатність, артеріальна гіпотензія
Дуже рідко	Васкуліт
З боку скелетно-м'язової системи	
Нечасто	Біль у спині
Дуже рідко	Артралгія, міалгія

Гідрохлоротіазид призначають повсюдно упродовж уже багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, що застосовуються у комбінації валсартан/гідрохлоротіазид. У пацієнтів, які отримували монотерапію тiazидними діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом, спостерігались нижчезазначені побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи	
Рідко	Тромбоцитопенія, іноді з пурпурою
Дуже рідко	Агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку
З боку імунної системи	
Дуже рідк	Реакції гіперчутливості
З боку психіки	
Рідко	Депресія, порушення сну
З боку нервової системи	
Рідко	Головний біль
З боку серця	
Рідко	Серцеві аритмії
З боку судин	
Часто	Постуральна артеріальна гіпотензі
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	
Дуже рідко	Респіраторний дистрес-синдром, у тому числі через пневмоніт і набряк легенів
З боку шлунково-кишкової системи	
Часто	Втрата апетиту, легка нудота і блювання
Рідко	Запор, дискомфорт у шлунку і кишечнику
Дуже рідко	Панкреати
Гепатобіліарні розлади	
Рідко	Внутрішньопечінковий холестаза або жовтяниця
З боку шкіри і підшкірної клітковини	
Часто	Кропив'янка та інші форми висипання
Рідко	Фотосенсибілізація
Дуже рідко	Некротичний васкуліт і токсичний епідермальний некроліз, шкірні вовчакоподібні реакції, реактивація шкірного чевоного вовчака
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Часто	Імпотенція

Передозування.Симптоми

Передозування валсартану може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, яка може спричинити пригнічення свідомості, судинний колапс і/або шок. Крім того, передозування гідрохлоротіазидним компонентом препарату може призвести до виникнення таких ознак і симптомів: нудота, сонливість, гіповолемія та порушення балансу електролітів, що супроводжується серцевими аритміями і м'язовими спазмами.

Лікування

Терапевтичні заходи залежать від часу прийому внутрішньо і типу та ступеня тяжкості симптомів. Першочерговим завданням є стабілізація стану кровообігу.

Пацієнту слід дати достатню кількість активованого вугілля. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати положення лежачи на спині і якомога швидше поповнити вміст солей і рідини в організмі.

Елімінація валсартану за допомогою гемодіалізу неможлива через його високий ступінь зв'язування з білками плазми, тоді як гідрохлоротіазид можна вивести шляхом діалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Враховуючи механізм дії антагоністів ангіотензину II, ризик для плода не може бути виключений. Відомо, що дія інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) на матку, у випадку їх призначення вагітним у II та III триместрах, призводить до порушення та загибелі плода, що розвивається. Введення тіазидного діуретика в порожнину матки призводило до розвитку тромбocyтопенії у плода чи в неонатальному періоді, а також до розвитку інших небажаних явищ, які відзначаються надалі у дорослих. Були повідомлення про спонтанний аборт, маловоддя і ниркову дисфункцію у немовлят, коли вагітні жінки випадково приймали валсартан. Тому ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА, як і будь-який інший препарат, що має безпосередній вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), не рекомендується застосовувати в період вагітності і лактації. Якщо вагітність виявлена в період лікування, ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА слід відмінити якнайшвидше.

Період годування груддю

Оскільки немає інформації щодо використання ВАЛСАРТАНУ-Н-ЗЕНТІВА у період годування груддю, протягом цього періоду призначати ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА не рекомендовано. Слід надавати перевагу альтернативним методам лікування з більш відомими профілями безпечності щодо застосування у період годування груддю, особливо у випадку вигодовування новонароджених або недоношених немовлят.

Діти. Через відсутність даних про безпечність та ефективність препарату не рекомендовано застосовувати ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА дітям.

Особливості застосування.

Зміни сироваткових рівнів електролітів

Валсартан

Не рекомендовано одночасно застосовувати валсартан з калієвмісними харчовими добавками, калійзберігаючими діуретиками, калієвмісними замінниками солі та іншими речовинами, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин тощо). За необхідності слід здійснювати моніторинг рівня калію.

Гідрохлоротіазид

Під час лікування тіазидними діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом, повідомлялось про випадки гіпокаліємії. Рекомендовано здійснювати регулярний моніторинг сироваткового рівня калію.

Лікування тіазидними діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом, було пов'язане з виникненням гіпонатріємії та гіпохлоремічного алкалозу. Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії. Тіазидні діуретики зменшують екскрецію кальцію. Це може спричинити гіперкальціємію.

Як і в будь-яких пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, через належні проміжки часу слід періодично визначати сироваткові рівні електролітів.

Пацієнти з гіпонатріємією та/або гіповолемією

Пацієнтів, які приймають тіазидні діуретики, в тому числі гідрохлоротіазид, слід обстежувати на наявність клінічних ознак дисбалансу рідини або електролітів.

У пацієнтів з тяжкою гіпонатріємією та/або гіповолемією, наприклад у хворих, які приймають діуретики у високих дозах, у рідкісних випадках після початку терапії препаратом ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія. Перед лікуванням препаратом ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА потрібно відкоригувати дефіцит натрію і/або об'єму циркулюючої крові в організмі.

Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю чи іншими станами, що супроводжуються стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) було асоційоване з олігурією

і/або прогресуючою азотемією, а в рідкісних випадках – з гострою нирковою недостатністю. Немає доказових даних на користь застосування комбінації валсартану з гідрохлоротіазидом пацієнтам із тяжкою хронічною серцевою недостатністю.

Таким чином, не можна виключати того, що через інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи прийом препарату ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА може також супроводжуватися порушенням функції нирок. Вищезазначеним пацієнтам не слід приймати ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА.

Стеноз ниркових артерій

Не можна застосовувати ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з одностороннім чи двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки у таких пацієнтів може підвищитись рівень сечовини крові та креатиніну сироватки.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не слід приймати ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА, оскільки у них не активована ренін-ангіотензинова система.

Стеноз аортального і мітрального клапанів, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія

Як і будь-який інший вазодилататор, препарат слід з особливою обережністю призначати пацієнтам, які страждають на аортальний чи мітральний стеноз або гіпертрофічну обструктивну кардіоміопатію (ГОКМ).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з порушенням функції нирок і кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв корекція дози не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні препарату ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА у пацієнтів з порушенням функції нирок рекомендовано здійснювати періодичний моніторинг сироваткових рівнів калію, креатиніну та сечової кислоти.

Трансплантація нирки

На сьогодні немає даних щодо безпечності застосування валсартану з гідрохлоротіазидом пацієнтам, яким нещодавно проводили трансплантацію нирки.

Порушення функції печінки

Слід з обережністю застосовувати ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА пацієнтам з легким або помірним порушенням функції печінки без холестазу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетичні властивості»).

Системний червоний вовчак

Повідомлялось, що тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть призводити до загострення системного червоного вовчака або провокувати його маніфестацію.

Інші метаболічні розлади

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть впливати на глюкозотолерантність і підвищувати сироваткові рівні холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти. У хворих на цукровий діабет може виникнути потреба у корекції дози інсуліну або пероральних цукрознижуючих препаратів.

Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею і спричинювати тимчасові невеликі підвищення сироваткового рівня кальцію за відсутності відомих розладів кальцієвого метаболізму. Виражена гіперкальціємія може свідчити про гіперпаратиреоз, що лежить в її основі. Перед тим як проводити аналізи функції паращитовидних залоз, лікування тіазидами слід відмінити.

Фоточутливість

Під час лікування тіазидними діуретиками повідомлялось про випадки реакцій фоточутливості (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо під час лікування виникають реакції фоточутливості, то рекомендовано відмінити препарат. Якщо лікар вважає, що потрібно повторно призначити діуретик, рекомендовано захистити ділянки тіла, які піддаються впливу сонячних променів чи штучного УФ-опромінення.

Загальні застереження

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, у яких раніше спостерігалась гіперчутливість до інших антагоністів рецептора ангіотензину II. Реакції гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш імовірні у пацієнтів з алергією й астмою.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить сорбітол. Пацієнтам із таким спадковим порушенням, як непереносимість фруктози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить моногідрат лактози. Пацієнтам із такими спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, лактазна недостатність саамів (недостатність, яка спостерігається деяких популяціях Лапландії) або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

До складу цього лікарського засобу входить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) з розрахунку на одну дозу, тобто він практично не містить натрію.

Цей лікарський засіб містить гідрохлоротіазид. Застосування препарату ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА може призводити до позитивних результатів допінг-контролю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досліджень впливу валсартану/гідрохлоротіазиду на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводили. Під час керування транспортними засобами чи роботи з механізмами слід мати на увазі, що іноді на тлі прийому препарату може виникати запаморочення або відчуття втоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, що стосуються як валсартану, так і гідрохлоротіазиду

Одночасне застосування не рекомендується

Літій

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і тіазиду, в тому числі гідрохлоротіазиду, повідомлялось про оборотні підвищення сироваткової концентрації літію і прояви токсичності. Через брак досвіду одночасного застосування валсартану і літію не рекомендовано призначати цю комбінацію. Якщо виникне необхідність у застосуванні такої комбінації, то при цьому рекомендовано здійснювати ретельний моніторинг сироваткового рівня літію.

Одночасне застосування потребує обережності

Інші антигіпертензивні препарати

ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (наприклад інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів).

Пресорні аміни (наприклад норадреналін, адреналін)

Можливе зниження відповіді на пресорні аміни, але не настільки, щоб виключити їх застосування.

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

При одночасному прийомі НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду. Крім того, одночасне застосування препарату ВАЛСАРТАН-Н-ЗЕНТІВА і НПЗП може призвести до погіршення функції нирок і підвищення сироваткового рівня калію. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати моніторинг функції нирок на початку лікування, а також забезпечувати достатню гідратацію пацієнта.

Взаємодії, що стосуються валсартану

Одночасне застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики, калієвмісні харчові добавки, калієвмісні замінники солі та інші речовини, які можуть підвищувати рівень калію

Якщо лікар вважає за потрібне застосувати лікарський засіб, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, то рекомендовано здійснювати моніторинг рівня калію у плазмі крові.

Відсутність взаємодії

Дослідження взаємодії лікарських засобів з валсартаном не виявили клінічно значущих взаємодій з валсартаном або будь-яким із нижчезазначених препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидним компонентом препарату ВАЛСАРАН-Н-ЗЕНТІВА (див. «Взаємодії, що стосуються гідрохлоротіазиду»).

Взаємодії, що стосуються гідрохлоротіазиду

Одночасне застосування потребує обережності

Лікарські засоби, на тлі прийому яких може виникати втрата калію і гіпокаліємія (наприклад калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні засоби, АКТГ, амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G, саліцилова кислота і похідні).

Якщо заплановано призначення цих лікарських засобів разом з комбінацією гідрохлоротіазид-валсартан, то рекомендують здійснювати моніторинг рівнів калію у плазмі. Ці лікарські засоби можуть посилювати вплив гідрохлоротіазиду на сироватковий рівень калію.

Лікарські засоби, які можуть спричинити поліморфну шлуночкову тахікардію типу «пірует»

- Антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід)
- Антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід)
- Деякі нейролептики (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол)
- Інші препарати (наприклад бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкаміцин для внутрішньовенного введення)

Через ризик гіпокаліємії слід з обережністю призначати гідрохлоротіазид у поєднанні з лікарськими засобами, які можуть спричинити поліморфну шлуночкову тахікардію типу «пірует».

Глікозиди наперстянки

Серед небажаних ефектів може виникати спричинена тіазидом гіпокаліємія або гіпомагніємія, що сприяє прояву аритмії серця, спричиненої глікозидами наперстянки.

Солі кальцію і вітамін D

Призначення тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, разом з вітаміном D або солями кальцію може сприяти підвищенню сироваткового рівня кальцію.

Протидіабетичні препарати (пероральні цукрознижуючі засоби й інсулін)

Лікування тіазидом може впливати на переносимість глюкози. Може виникнути потреба у корекції дози протидіабетичного лікарського засобу.

Слід з обережністю застосовувати метформін через ризик лактацидозу, спричиненого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з застосуванням гідрохлоротіазиду.

Бета-блокатори та діазоксид

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Лікарські засоби, які застосовують для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних препаратів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці. Може з'явитись необхідність у збільшенні дози пробенециду чи сульфінпіразону. Супутнє призначення тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може підвищувати частоту виникнення реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден)

Антихолінергічні препарати можуть збільшувати біодоступність тіазидних діуретиків, очевидно, через зниження моторики травного тракту і швидкості спорожнення шлунка.

Амантадин

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Холестирамінові та холестиолові смоли

Всмоктування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, порушується за наявності аніонообмінних смол.

Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть зменшувати виділення цитотоксичних препаратів з сечею і посилювати їхню мієлосупресивну дію.

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють дію похідних кураре.

Циклоспорин

Одночасне лікування циклоспорином може підвищувати ризик гіперурикемії і подагроподібних ускладнень.

Алкоголь, знеболювальні та седативні засоби

Може потенціюватися виникнення ортостатичної артеріальної гіпотензії.

Метилдофа

Повідомлялось про поодинокі випадки гемолітичної анемії у пацієнтів, які отримували одночасне лікування метилдофою і гідрохлоротіазидом.

Карбамазепін

У пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому таким пацієнтам слід повідомити про можливість гіпонатріємічних реакцій, і вони повинні підлягати відповідному контролю.

Йодовмісні контрастні середовища

У випадку зневоднення, спричиненого діуретиками, існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо за прийому високих доз препаратів йоду. Перед введенням йодовмісного препарату необхідно провести регідратацію пацієнта.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, утворений із ангіотензину I за участю ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної дії, включаючи як безпосередню, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску. Як потужна судинозвужувальна речовина, ангіотензин II чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу A₁Т, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади A₁Т-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні A₂Т-рецептори, що врівноважує ефект A₁Т-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно A₁Т-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з A₁Т-рецепторами, ніж з A₂Т-рецепторами. Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У ході клінічних досліджень, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ($P < 0,05$) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель. При лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, тоді як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ($P < 0,05$). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення внутрішнього застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект звичайно досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Комбінація з гідрохлоротіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків, і де відбувається пригнічення транспорту іонів Na і Cl. Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na Cl, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місце транспорту Cl. Внаслідок цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, внаслідок чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію в сироватці. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану з застосуванням тіазидного діуретика.

Фармакокінетика.

Валсартан/гідрохлоротіазид

При одночасному призначенні з валсартаном системна доступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30 %. У той же час супутнє призначення гідрохлоротіазиду суттєво не впливає на фармакокінетику валсартану. Ця взаємодія не впливає на комбіноване застосування валсартану і гідрохлоротіазиду, оскільки контрольовані клінічні дослідження чітко показали наявність антигіпертензивного ефекту від прийому комбінації валсартан/гідрохлоротіазид, який переважає відповідний ефект від прийому плацебо або кожної з діючих речовин окремо.

Валсартан

Всмоктування

Після перорального прийому валсартану як монотерапії його пікові концентрації у плазмі досягаються за 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Прийом їжі знижує експозицію валсартану (виражену через площу під фармакокінетичною кривою, AUC) приблизно на 40 %, а пікову концентрацію препарату в плазмі крові (C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча починаючи з 8-ї години після прийому концентрації валсартану у плазмі вирівнюються у всіх групах пацієнтів незалежно від вживання їжі. Однак таке зменшення показника AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати як з їжею, так і натще.

Розподіл

Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів, що вказує на те, що валсартан не розподіляється значною мірою по тканинах. Валсартан характеризується значним ступенем зв'язування з сироватковими білками (94-97 %), головним чином сироватковим альбуміном.

Біотрансформація

Валсартан не піддається значній біотрансформації, оскільки лише 20 % прийнятої дози виявляється у вигляді метаболітів. У плазмі в низьких концентраціях ідентифікується гідроксильний метаболіт (менш ніж 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Виведення

Валсартан характеризується мультиекспоненціальною кінетикою розпаду ($t_{1/2\alpha} < 1$ години і $t_{1/2\beta}$ – приблизно 9 годин). Валсартан виводиться в основному в незміненому вигляді, переважно шляхом біліарної екскреції з калом (приблизно 83 % дози) і ниркової екскреції з сечею (приблизно 13 % дози). Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько

2 л/годину, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

Гідрохлоротіазид

Всмоктування

Після перорального прийому гідрохлоротіазид швидко всмоктується (t_{max} становить приблизно 2 години), при цьому характеристики всмоктування подібні для суспензій і для лікарських форм у вигляді таблеток. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду після перорального прийому становить 60-80 %. Повідомлялось, що одночасний прийом препарату з їжею може як збільшувати, так і зменшувати системну доступність гідрохлоротіазиду порівняно з прийомом натще. Масштаб цих ефектів невеликий, і вони мають мінімальне клінічне значення. Збільшення середнього показника AUC має лінійний характер і пропорційне прийнятій дозі у терапевтичному діапазоні доз. При багаторазовому прийомі гідрохлоротіазиду його фармакокінетика не змінюється, і за прийому 1 раз на добу накопичення препарату мінімальне.

Розподіл

Кінетика розподілу і виведення в загальних рисах описується біекспоненційною функцією розпаду. Очікуваний об'єм розподілу становить 4-8 л/кг.

Гідрохлоротіазид, що циркулює в крові, зв'язується з білками сироватки (40-70 %), переважно з сироватковим альбуміном. Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах у кількості, що приблизно в 1,8 раза перевищує його рівень у плазмі.

Виведення

Більше 95 % абсорбованої дози гідрохлоротіазиду виділяється у незміненому вигляді з сечею. Нирковий кліренс відбувається шляхом пасивної фільтрації та активної секреції в ниркові каналці. Кінцевий період напіввиведення становить 6-15 годин.

Особливі групи хворих

Пацієнти літнього віку

У деяких пацієнтів літнього віку спостерігали дещо вищі показники системної експозиції валсартану порівняно з молодшими пацієнтами, однак клінічної значущості цього ефекту не показано.

Обмежені дані свідчать про знижений системний кліренс гідрохлоротіазиду у здорових та хворих на артеріальну гіпертензію осіб літнього віку порівняно з молодими здоровими добровольцями.

Пацієнти з порушенням функції нирок

При застосуванні рекомендованої дози валсартану/гідрохлоротіазиду пацієнтам з кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв корекція дози не потрібна.

Немає даних щодо результатів застосування валсартану/гідрохлоротіазиду пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, яким проводять діаліз.

Гідрохлоротіазид можна вивести за допомогою діалізу, проте валсартан не піддається елімінації шляхом діалізу через високий ступінь його зв'язування з білками плазми.

Нирковий кліренс гідрохлоротіазиду відбувається шляхом пасивної фільтрації й активної секреції в ниркові каналці. Як і слід очікувати для сполуки, яка виводиться майже винятково нирками, стан функції нирок суттєво впливає на фармакокінетику гідрохлоротіазиду (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Пацієнти з порушенням функції печінки

У ході фармакокінетичного дослідження у пацієнтів з легким (n=6) або помірним (n=5) порушенням функції печінки системний вплив валсартану зростав приблизно вдвічі порівняно зі здоровими добровольцями.

Немає даних щодо застосування валсартану пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»). Захворювання печінки не чинить суттєвого впливу на фармакокінетику гідрохлоротіазиду.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду: циліндричні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без розподільчої риски, рожевого кольору;

таблетки по 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду: циліндричні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без розподільчої риски, відчервоного до червоно-коричневого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C.

Упаковка. № 28 (14x2), № 84 (14x6): по 14 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Зентіва».