ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Вальсакор® Н 320

Вальсакор® HD 320

(Valsacor® H 320)

(Valsacor® HD 320)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 320 мгвалсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду або 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду;

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 (Е172) – лише у Вальсакорі Н320, оксид заліза жовтий (Е 172) – лише у Вальсакорі HD 320.

Лікарська форма Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТС С09D А03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких відповідно не регулюється монотерапією

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз та холестаз; анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30 мл/хв); гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія або симптоматична гіперурикемія, резистентні до терапії; одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину – у тому числі валсартану або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) з аліскіреном у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ <60 мл/хв/1,73м²); вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза препаратів Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 становить 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, на добу. Рекомендується титрування дози окремих компонентів. У кожному випадку підвищення до наступної дози шляхом титрування окремих компонентів слід контролювати, щоб знизити 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 гідрохлортіазидом, за умови, що буде дотримана послідовність титрування рекомендованих доз для окремих компонентів.

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

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг.

Стійкий антигіпертензивний ефект проявляється через 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 та Вальсакор HD 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 (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 30 мл/хв). Через вміст гідрохлортіазиду 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 м^2) (див.розділ «Протипоказання»).

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з нирковою недостатністю в незначній або помірній формі не потребується коригування дози (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 30 мл/хв). Через вміст гідрохлортіазиду 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 м^2) (див.розділ «Протипоказання»).

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

Побічні реакції.

Нижче за системами органів представлено побічні реакції, що частіше зустрічалися при прийомі комбінації валсартану та гідрохлортіазиду, ніж при прийомі плацебо, про які були повідомлення вході 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 гідрохлортіазиду.

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

У кожній групі за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Частота появи побічних реакцій при прийомі валсартану/гідрохлортіазиду
З боку метаболізму та травлення
Нечасто: зневоднення.
З боку нервової системи
Дуже часто: запаморочення, головний біль;
нечасто: парестезія;
невідомо: втрата свідомості.
З боку органів зору
Нечасто: затуманений зір, нечіткість зору, порушення зору.
З боку органів слуху
Нечасто: дзвін у вухах, отит середнього вуха.
З боку судинної системи
Нечасто: артеріальна гіпотензія.
З боку респіраторної, торакальної та медіастинальної системи
Нечасто: кашель, назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів;
невідомо: некардіогенний набряк легенів, синусит, бронхіт.
З боку травного тракту
Дуже рідко: діарея.
З боку м'язово-скелетного апарату та сполучної тканини
Нечасто: міалгія;
дуже рідко: артралгія, біль у спині.
З боку нирок та сечовивідних шляхів
Невідомо: порушення функції нирок.
Загальні розлади та порушення умов введення
Нечасто: втома.
За лабораторними дослідженнями
Невідомо: підвищення сечової кислоти в сироватці, підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення азоту сечовини в крові, нейтропенія.
Додаткова інформація про окремі компоненти
Побічні реакції, про які повідомили раніше при застосуванні одного з окремих компонентів, також можуть з'явитися під час лікування препаратами Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 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
Невідомо: інші реакції підвищеної чутливості/алергії, включаючи сироваткову реакцію.
З боку метаболізму та травлення
Невідомо: підвищення рівня калію в сироватці крові.
З боку органів слуху
Нечасто: вертиго.
З боку судинної системи
Невідомо: васкуліт.
З боку травного 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.
З боку нирок та сечовивідних шляхів
Невідомо: ниркова недостатність.
Частота появи побічних реакцій при прийомі гідрохлортіазиду
З боку кровоносної та лімфатичної системи

Рідко: тромбоцитопенія, іноді з пурпурою;
дуже рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку.
З боку імунної системи
Дуже рідко: реакції підвищеної чутливості.
Психічні порушення
Рідко: депресія, розлади сну.
З боку нервової системи
Рідко: головний біль, запаморочення, парестезії, порушення зору.
З боку серцевої системи
Рідко: серцеві аритмії.
З боку судинної системи
Часто: постуральна гіпотензія.
З боку респіраторної, торакальної та медіастинальної системи
Дуже рідко: зупинка дихання, включаючи пневмоніт та набряк легенів.
З боку травного тракту
Часто: втрата апетиту, легка нудота та блювання;
рідко: запор, дискомфорт у травному тракті;
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.
З боку статевої системи та молочних залоз
Часто: імпотенція.
Зміни електролітів та метаболізму
Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тіазидними діуретиками. Лікування тіазидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Тіазиди посилюють виведення магнію із сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії.
При появі тяжких побічних ефектів прийом препаратів Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 слід припинити.

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 гідрохлортіазидом: нудота, сонливість, гіповолемія та електролітний дисбаланс, які супроводжуються серцевими аритміями та спазмами м'язів.
Лікування
Терапевтичні заходи залежать від часу введення та типу і тяжкості симптомів; найголовніше – стабілізувати стан кровообігу.
При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнта слід помістити в 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 гідрохлортіазиду можна здійснити за допомогою діалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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

Відомо, що застосуванняінгібіторів 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 використання 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 використання валсартану протягом годування груддю. Гідрохлоротіазид проникає у молоко людини в невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах викликають діурез, що може пригнічувати продукування молока.

Діти.

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

Особливості застосування.

Дисбаланс електролітів у сироватці

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.

Гідрохлортіазид

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

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлортіазид, асоціювалося з гіпонатріємією та гіпохлоремічним алкалозом. Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, 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 та Вальсакор HD 320. Дисбаланс натрію та/або об'єму циркулюючої крові слід відкоригувати перед початком лікування препаратом Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320.

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

У пацієнтів, функція нирок яких, головним чином, залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами), лікування засобами, які діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, може спричинити олігурію та /або прогресуючу азотемію, у рідкісних випадках – з гострою нирковою недостатністю. Не встановлена безпека застосування препаратів Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами.
Тому не слід виключати, що через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при застосуванні препаратів Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 може розвинутись ниркова недостатність. Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 не слід застосовувати таким пацієнтам.

Стеноз ниркової артерії

Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 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.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом не повинні застосовувати препарати Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320, оскільки не активується їх ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

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. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці, коли препарати Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 приймають пацієнти з порушеннями функції нирок.

Трансплантація нирки

Відсутній досвід безпечного застосування препаратів Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 пацієнтам з нещодавно проведеною трансплантацією нирки.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з незначними або помірними порушенням функції печінки без холестазу препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості». Тіазиди слід використовувати з обачністю пацієнтам з порушеннями функцій печінки чи прогресуючою хворобою печінки, оскільки незначні зміни рідинного чи електролітичного балансу можуть призвести до печінкової коми.

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 антагоністів рецепторів ангіотензину II. При розвитку набряку Квінке лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити. Повторне застосування препарату протипоказане.

Системний червоний вовчак

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

Інші метаболічні розлади

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть ускладнити переносимість глюкози та підвищити рівень холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти в сироватці. Може знадобитись коригування дози антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін, хворим на цукровий діабет.
Тіазиди можутьзнизити виділення кальцію із сечеюта 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 паращитовидної 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 чи штучного ультрафіолетового світла.

Загальні

Слід бути обережними пацієнтам з підвищеною чутливістю до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлортіазиду є більш ймовірними у пацієнтів з алергією та астмою.

Гостра закритокутова глаукома

Гідрохлортіазид спричиняє ідіосинкратичні реакції, що призводять до гострої транзиторної міопатії 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 гідрохлортіазидом 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 сульфонаміду чи пеніциліну.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (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 ренін-ангіотензин-альдостеронової системи супутнє застосування аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ не рекомендується.

Особлива інформація про деякі з допоміжних речовин

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

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

Не було проведено жодного дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Іноді при застосуванні препарту можуть виникати запаморочення або втомлюваність, тому необхідно бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном та гідрохлортіазидом

Супутнє застосування не рекомендується

Літій

Повідомлялося про тимчасове підвищення концентрацій літію в сироватці крові та токсичність під час супутнього прийому літію та інгібіторів АПФ та тіазидів, включаючи гідрохлортіазид. Через недостатність досвіду щодо супутнього застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо доведена необхідність застосування комбінації, рекомендується проведення ретельного моніторингу рівня літію в сироватці.

Супутнє застосування, що потребує обережності

Інші антигіпертензивні препарати

Вальсакор H 320 та Вальсакор HD 320 можуть посилити ефекти інших препаратів з антигіпертезивними властивостями (наприклад інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів).

Пресорні аміни (наприклад адреналін)

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

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

При супутньому прийомі антагоністів ангіотензину 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.
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, ІАПФ або аліскіреном
Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні препаратів групи АРА, в тому числі валсартану з іншими препаратами, що блокують РААС, такими як препарати групи ІАПФ або аліскірен (див. розділ «Особливості застосування»).
Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючивалсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШГФ < 60 мл/хв./1,73 м^2) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).
Супутній прийом не рекомендується
Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, що містять калій, або інші препарати, що можуть збільшити рівень калію
Якщо існує потреба в прийомі лікарського препарату, що впливає на рівні калію, в комбінації з валсартаном, рекомендується проводити моніторинг рівнів калію в плазмі.
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.
Не визначалося взаємодії
Дослідження не виявили жодної взаємодії клінічного значення валсартану з будь-якою з таких речовин: циметидином, варфарином, фуросемідом, дигоксином, атенололом, індометацином, гідрохлортіазидом, амлодипіном, глібенкламідом. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з компонентом препарату Вальсакор Н 320 та Вальсакор HD 320 – гідрохлортіазидом (див. «Взаємодії, пов'язані з гідрохлортіазидом»).
Взаємодії, пов'язані з гідрохлортіазидом
Супутнє застосування, що потребує обережності
Лікарські препарати, що асоціюються з підвищеною втратою калію та з гіпокаліємією(наприклад калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні засоби,адренокортикотропні гормони, амфотерицин, кареноксолон, пеніцилін G, саліцилова кислота та похідні).
Якщо ці препарати необхідно призначити разом з комбінацією гідрохлортіазид-валсартан, рекомендується проводити моніторинг рівня калію в плазмі. Ці лікарські засоби можуть посилити вплив гідрохлортіазиду на рівень калію в сироватці.
Лікарські засоби, що можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует»:
- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші (наприклад бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно,
- галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно).

Через ризик гіпокаліємії гідрохлортіазид слід вводити з обережністю з лікарськими препаратами, що можуть викликати тахікардію типу «пірует».
Серцеві глікозиди
У разі наявності аритмії серця, викликаної дигіталісом, при прийомі тіазидів може спостерігатися гіпокаліємія або гіпомагніємія.
Солі кальцію та вітамін D

Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, разом із вітаміном D або солями кальцію може збільшувати рівень кальцію в сироватці.
Антидіабетичні препарати (пероральні препарати та інсулін)
Лікування тіазидом може впливати на переносимість глюкози. Може знадобитися коригування дози антидіабетичного препарату. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик лактоцидозу, викликаного можливою функціональною нирковою недостатністю, яка пов'язана з прийомом гідрохлортіазиду.
Бета-блокатори та діазоксид
Супутній прийом тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з бета-блокаторами може підвищити ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.
Лікарські засоби, що застосовуються в лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)
Може знадобитися коригування дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлортіазид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці. Може знадобитися підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. Супутній прийом тіазиду може підвищити частоту появи реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.
Антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біперіден)
Ці препарати можуть збільшити біодоступність діуретиків тіазидного типу, можливо, через зниження перистальтики шлунка та кишечнику та швидкості випорожнення шлунка.
Амантадин
Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть підвищити ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.
Смоли холестираміну та колестиполу
Абсорбція тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, порушується при наявності смол аніонного обміну.
Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат)
Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть знизити виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилити їх мієлосупресивні ефекти.
Скелетно-м'язові релаксанти, недеполяризовані (наприклад тубокурарин)
Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, посилюють дію похідних кураре.
Циклоспорин
Супутнє лікування циклоспорином може підвищити ризик гіперурикемії та ускладнень типу подагри.
Алкоголь, барбітурати, наркотики або антидепресанти
Вони можуть посилити ортостатичну гіпотензію.
Метилдопа
Є повідомлення про випадки гемолітичної анемії, яка виникала при супутньому прийомі гідрохлортіазиду та метилдопи.
Карбамазепін
У пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид супутньо з карбамазепіном, може розвинутись симптоматична гіпонатріємія. Тому таких пацієнтів слід проінформувати про можливість гіпонатріємічних реакцій та здійснювати відповідний моніторинг їх стану.
Контрастне середовище з йодом
У випадку зневоднення, спричиненого діуретиками, існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах йодного препарату. Перед введенням у пацієнтів слід відновити рідинний баланс.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.
Валсартан/гідрохлортіазид

Позитивний вплив валсартану в комбінації з гідрохлортіазидом на серцево-судинну смертність та захворюваність дотепер не відомий.
Епідеміологічні дослідження показали, що довготривале лікування гідрохлортіазидом знижує ризик серцево-судинної смертності та захворюваності.
Валсартан
Валсартан – це перорально активний, потужний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II (Ang II). Він діє селективно на підтип рецепторів AT_1, які відповідальні за відомі дії ангіотензину II. При збільшенні концентрації ангіотензину II в плазмі після блокади рецепторів AT_1 відбувається стимуляція незаблокованих рецепторів AT_2, які регулюють дію рецепторів AT_1. Валсартан не проявляє будь-якої агоністичної активності відносно рецепторів AT_1 і має значно більшу спорідненість (приблизно в 20000 разів) з рецепторами AT_1, ніж з рецепторами AT_2. Невідомо, чи зв'язується валсартан з іншими гормональними рецепторами, чи блокує їх або іонні канали, які є важливими в кардіоваскулярній регуляції. Валсартан не пригнічує активності 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 підвищеня рівня брадикініну або речовини Р, малоймовірно, що антагоністи ангіотензину II будуть асоціюватись 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 антигіпертонічної 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 гідрохлортіазидом досягається додаткове зниження артеріального тиску. Різке припинення прийому валсартану не призводило до появи артеріальної гіпертензії або інших побічних клінічних явищ.
Гідрохлортіазид
Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії тіазидних діуретиків, і де відбувається пригнічення транспорту іонів Na і Cl в дистальні звивисті канальці. Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na^+Cl^-, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місця транспорту Єl 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. Зв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому при супутньому лікуванні валсартаном, можливо, через блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зменшується спричинене гідрохлортіазидом виведення калію порівняно з монотерапією гідрохлортіазидом.

Фармакокінетика.
Валсартан/гідрохлортіазид
Системна біодоступність гідрохлортіазиду знижується приблизно на 30 % при супутньому введенні з валсартаном. На кінетику валсартану не так помітно впливає супутнє введення гідрохлортіазиду. Така явна взаємодія не впливає на комбіноване застосування валсартану та гідрохлортіазиду, оскільки контрольовані клінічні дослідження показали чіткий антигіпертензивний ефект, більший, ніж отриманий при застосуванні окремо будь-якої активної речовини або плацебо.
Валсартан
Абсорбція
Після перорального прийому лише валсартану максимальна концентрація (C_{max}) його в плазмі досягається за 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Прийом їжі знижує експозицію до валсартану, яка вимірюється за допомогою середньої величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) приблизно на 40 % та C_{max} приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування препарату концентрації валсартану в плазмі у стані натще та в стані ситості є аналогічними. Однак таке зниження середньої величини AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати або під час прийому їжі, або між прийомами.

Розподіл

Об’єм розподілу валсартану в стабільному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л. Це вказує на те, що валсартан не розподіляється в тканинах екстенсивно. Валсартан дуже сильно зв’язується з білками сироватки (94-97 %), головним чином з альбуміном сироватки.

Біотрансформація

Валсартан не біотрансформується в великому об’ємі, оскільки тільки близько 20 % дози відновлюється у формі метаболітів. Гідроксиметаболіт був визначений в плазмі в малій концентрації (менше ніж 10 % середньої величини AUC валсартану). Даний метаболіт є фармакологічно неактивним.

Виведення

Валсартан показує кінетику мультиекспоненціального розпаду ($t_{1/2\alpha}$ <1 години та $t_{1/2\beta}$ приблизно 9 годин). Валсартан переважно виводиться через жовчовивідні шляхи з фекаліями (приблизно 83 % дози) та нирками з сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану з плазми становить приблизно 2 л/годину, а його кліренс з нирок становить 0,62 л/годину (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

Гідрохлортіазид

Абсорбція

Абсорбція гідрохлортіазиду після перорального застосування дози є швидкою (t_{max} приблизно 2 години), характеристики абсорбції подібні для лікарських форм суспензія і таблетки. Абсолютна біодоступність гідрохлортіазиду становить 60-80 % після перорального застосування. Повідомлялося, що супутній прийом з їжею призводить як до збільшення, так і до зниження системної біодоступності гідрохлортіазиду 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 в межах діапазону терапевтичного дозування. Немає жодних змін у кінетиці гідрохлортіазиду при повторному дозуванні, а кумуляція є мінімальною при дозуванні 1 раз на добу.

Розподіл

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

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

Виведення

Більше 95 % дози гідрохлортіазиду, що всмокталась, виводиться у незміненому вигляді із сечею. Виведення нирками складається з пасивної фільтрації та активної секреції в канальці 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 гідрохлортіазиду 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/гідрохлортіазиду 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/гідрохлортіазиду. Валсартан дуже сильно зв’язується з білками плазми та не виводиться за допомогою діалізу, а кліренс гідрохлортіазиду досягається за допомогою діалізу.

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

Порушення функції печінки

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: *Вальсакор Н 320:* овальні двоопуклі таблетки,вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору;

Вальсакор HD 320: овальні двоопуклі таблетки,вкриті плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору, з насічкою з одного боку.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище30 □С в оригінальній упаковцідля захисту від дії світла та вологи Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері, по3 або 6 блістеріву картонній коробці;
по 14 таблеток у блістері, по1, 2 або 4 блістери в картонній коробці;
по 15 таблеток у блістері, по2 або 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место.

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