

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАЛТЕРО-ЭЙЧ®



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Валтеро-Эйч®.

Международное непатентованное или группировочное наименование: валсартан + гидрохлоротиазид.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: валсартан + гидрохлоротиазид в количественном соотношении 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг, 320 мг + 12,5 мг, 320 мг + 25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

оболочка пленочная: опадрай оранжевый 02F530012 (гипромеллоза (5 мПа·с); титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172)) (для дозировки 80 мг + 12,5 мг);

опадрай коричневый 02F565012 (гипромеллоза (5 мПа·с), титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (E172)) (для дозировки 160 мг + 12,5 мг);

опадрай коричневый 02F565015 (гипромеллоза (5 мПа·с), титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид черный (E172)) (для дозировки 160 мг + 25 мг);

опадрай розовый 02F540023 (гипромеллоза (5 мПа·с), титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (E172)) (для дозировки 320 мг + 12,5 мг);

опадрай желтый 02F82410 (гипромеллоза (5 мПа·с), титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый (E172)) (для дозировки 320 мг + 25 мг).

Описание

Дозировка 80 мг + 12,5 мг

Двойковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой желтовато-розового цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «V6» на другой. На поперечном разрезе таблетки белого цвета.

Дозировка 160 мг + 12,5 мг

Двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой темно-красного цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «V7» на другой. На поперечном разрезе таблетки белого цвета.

Дозировка 160 мг + 25 мг

Двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой коричнево-оранжевого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «V8» на другой. На поперечном разрезе таблетки белого цвета.

Дозировка 320 мг + 12,5 мг

Двояковыпуклые таблетки овальной формы с фаской, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «V9» на другой. На поперечном разрезе таблетки белого цвета.

Дозировка 320 мг + 25 мг

Двояковыпуклые таблетки овальной формы с фаской, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «V10» на другой. На поперечном разрезе таблетки белого цвета.

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

Код АТХ: C09DA03.

Фармакологические свойства

Препарат Валтеро-Эйч[®] – комбинированный гипотензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II и тиазидный диуретик.

Фармакодинамика

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

Валсартан

Валсартан - активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Избирательно блокирует АТ₁-рецепторы, ответственные за вазопрессорное действие ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады АТ₁-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные АТ₂-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции АТ₁-рецепторов. Валсартан не имеет выраженной агонистической активности в отношении АТ₁-рецепторов. Его сродство к АТ₁-рецепторам примерно в 20 000 раз выше, чем к АТ₂-рецепторам.

Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (также известный как кининаза II), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина; не ожидается усиления побочных эффектов, связанных с брадикинином. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6 % пациентов, получавших валсартан, и у 7,9 % - получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании частота развития сухого кашля при применении валсартана и тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5% и 19,0% соответственно по сравнению с 68,5 % пациентов, которые получали ингибитор АПФ ($p < 0,05$).

Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Гидрохлоротиазид

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

Фармакокинетика

Валсартан

Всасывание

После приема валсартана внутрь максимальная концентрация (C_{\max}) в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %. При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48 %, однако концентрация валсартана в плазме крови сходна приблизительно через 8 часов после приема как с пищей, так и натощак. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта валсартана, поэтому препарат можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения (V_d) валсартана в период равновесного состояния после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени с белками плазмы крови (94-97 %), преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Валсартан не подвергается существенной биотрансформации, только около 20 % дозы, принятой внутрь, выводится в виде метаболитов. Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит не обладает фармакологической активностью.

Выведение

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер (α -фаза с периодом полувыведения ($T_{1/2\alpha}$) менее 1 часа и β -фаза с $T_{1/2\beta}$ – около 9 часов). Валсартан выводится преимущественно в неизменном виде через кишечник (около 83 % дозы) и почками (около 13 % дозы). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/час, почечный клиренс – 0,62 л/час (около 30 % от общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 часов.

Фармакокинетика валсартана в диапазоне изученных доз носит линейный характер. При повторном применении валсартана изменений фармакокинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана 1 раз в сутки кумуляция незначительна. Плазменные концентрации валсартана у мужчин и женщин сходны.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

После приема внутрь гидрохлоротиазид всасывается быстро. Время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) в плазме крови – около 2 часов. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. Одновременный прием с пищей может привести к увеличению или уменьшению системной доступности по сравнению с приемом натощак, однако величина этих эффектов мала и клинически

малозначима. При приеме внутрь абсолютная биодоступность гидрохлортиазида составляет 70 %.

Распределение

Кинетика распределения и выведения гидрохлортиазида описывается в целом биэкспоненциальной нисходящей кривой. Кажущийся объем распределения (V_d) составляет 4-8 л/кг. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами) составляет около 40-70 %. Гидрохлортиазид накапливается в эритроцитах в концентрации, примерно в 3 раза превышающей плазменную.

Метаболизм

Гидрохлортиазид выводится преимущественно в неизменном виде.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) конечной фазы составляет в среднем 6-15 часов. При повторном применении кинетика гидрохлортиазида не изменяется. При приеме 1 раз в сутки накопление гидрохлортиазида незначительно. Более 95 % всосавшейся дозы выводится в неизменном виде почками.

Валсартан/гидрохлортиазид

При одновременном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлортиазида уменьшается на 30 %, а биодоступность валсартана существенно не изменяется.

Отмеченное взаимодействие не оказывает влияние на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлортиазида. В контролируемых клинических исследованиях был выявлен отчетливый антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов препарата в отдельности или эффект плацебо.

Фармакокинетика особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-70 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы препарата Валтеро-Эйч[®] не требуется. Нет данных по применению препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30

мл/мин/1,73 м²) и у пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками плазмы крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно выводить из организма гидрохлортиазид.

В условиях нарушения функции почек средние пиковые значения концентрации в плазме крови и значения и AUC гидрохлортиазида увеличиваются, а скорость выведения почками снижается. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести T_{1/2} гидрохлортиазида увеличивается практически в два раза.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Противопоказано применение препарата Валтеро-Эйч[®] у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлортиазиду и к другим производным сульфонамида, или любым другим компонентам препарата.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Анурия, нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²).
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом (СД) и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у детей не до настоящего времени не установлены).

С осторожностью

- Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия.
- Односторонний или двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки.
- Состояния, сопровождающиеся нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатии, сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек; гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Выраженный дефицит натрия и/или снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков).
- Нарушение функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью).
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса по классификации NYHA, митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Системная красная волчанка.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Сахарный диабет, гиперурикемия.
- Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.
- Обструктивные заболевания желчевыводящих путей и холестаза.
- Аллергические реакции на пенициллин в анамнезе. Состояние после трансплантации почки.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».
- Подагра.
- Немеланомный рак кожи в анамнезе.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, и препаратов лития.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Резюме рисков

Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Валтеро-Эйч® при беременности. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода. Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. При непреднамеренном приеме валсартана при беременности описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

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

Клинические аспекты

Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием

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

Риск со стороны плода/новорожденного

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

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

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

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела

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

Гидрохлоротиазид

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

Грудное вскармливание

Нет данных о выделении валсартана в грудное молоко. В доклинических исследованиях показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком у женщин. Применение препарата Валтеро-Эйч® во время грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата Валтеро-Эйч® в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом

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

Фертильность

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

Способ применения и дозы

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

Препарат назначают по 1 таблетке внутрь, 1 раз в сутки, ежедневно, независимо от времени приема пищи, таблетку следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, предпочтительно в одно и то же время.

В зависимости от клинической ситуации, рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка препарата, содержащая фиксированную комбинацию валсартан + гидрохлоротиазид в дозах 80 + 12,5 мг, 160 + 12,5 мг, 320 + 12,5 мг.

При необходимости возможно применение в сутки по 1 таблетке, содержащей фиксированную комбинацию валсартан + гидрохлоротиазид в дозах 160 + 25 мг, 320 + 25 мг.

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

Максимальная суточная доза составляет 320 + 25 мг.

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

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется. Препарат не следует применять у пациентов с анурией или нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) вследствие наличия в составе гидрохлоротиазида. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) неэффективно, однако у пациентов данной категории возможно одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с соблюдением особой осторожности.

Нарушение функции печени

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

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Поскольку безопасность и эффективность препарата Валтеро-Эйч® у детей и подростков младше 18 лет не установлены, применение у пациентов данной категории противопоказано.

Побочное действие

Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные лекарственные реакции (НЛР) по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении препарата Валтеро-Эйч[®], даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата.

Частота встречаемости определяется следующим образом (согласно классификации ВОЗ): *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты встречаемости). В пределах каждого системно-оргannого класса НР перечислены в порядке уменьшения важности.

При применении комбинации валсартан + гидрохлоротиазид

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

частота неизвестна: снижение гемоглобина, снижение гематокрита.

Нарушения метаболизма и питания

нечасто: дегидратация;

частота неизвестна: гипокалиемиа, гипонатриемиа.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль;

нечасто: парестезия;

очень редко: головокружение;

частота неизвестна: обморок (синкопе).

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

нечасто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто: кашель;

частота неизвестна: некардиогенный отек легких.

Желудочно-кишечные нарушения

очень редко: диарея.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

нечасто: миалгия;

очень редко: артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: нарушение функции почек.

Общие нарушения и реакции в месте введения

нечасто: повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

частота неизвестна: повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гипонатриемия, гипокалиемия, повышение концентрации остаточного азота мочевины в сыворотке крови.

При изучении клинического применения фиксированной комбинации валсартан + гидрохлортиазид у пациентов с АГ наблюдались следующие нежелательные явления (НЯ) без очевидной связи с приемом препарата: боль в животе, боль в верхней части живота, чувство тревоги, артрит, астения, боль в спине, бронхит (в том числе острый), боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовые кровотечения, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, гриппоподобное состояние, бессонница, растяжение связок, мышечные спазмы, мышечный гипертонус, заложенность носа, назофарингит, тошнота, боль в шее, периферические отеки, средний отит, боль в конечностях, учащенное сердцебиение, боль в гортани и глотке, пирексия, поллакиурия, синусит, сонливость, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения.

Ниже приведены НЯ, связанные с применением каждого компонента в отдельности.

При применении валсартана

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

частота неизвестна: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: реакции повышенной чувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь.

Нарушения метаболизма и питания

частота неизвестна: повышение содержания калия в сыворотке крови.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сосудов

частота неизвестна: васкулит.

Желудочно-кишечные нарушения

нечасто: боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна: повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

частота неизвестна: ангионевротический отек, кожная сыпь, кожный зуд, буллезный дерматит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: почечная недостаточность.

Следующие НЯ наблюдались при изучении клинического применения валсартана у пациентов с АГ независимо от их причинной связи с применением валсартана: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

При применении гидрохлоротиазида

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)

частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко: тромбоцитопения, иногда с пурпурой;

очень редко: агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, лейкопения;

частота неизвестна: апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

очень редко: некротизирующий васкулит, реакции повышенной чувствительности.

Нарушения метаболизма и питания

очень часто: гипокалиемия, повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида);

часто: гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, ухудшение аппетита;

редко: гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения СД;

очень редко: гипохлоремический алкалоз.

Психические расстройства

редко: нарушение сна, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

редко: головная боль, головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения

редко: нарушение зрения (особенно в первые несколько недель лечения);

частота неизвестна: острый приступ закрытоугольной глаукомы, хориоидальный выпот.

Нарушения со стороны сердца

редко: аритмии.

Нарушения со стороны сосудов

часто: ортостатическая гипотензия (может усиливаться при одновременном применении с этанолом, седативными или обезболивающими средствами).

Желудочно-кишечные нарушения

часто: снижение аппетита, слабо выраженная тошнота, рвота;

редко: дискомфорт в животе, запор, диарея;

очень редко: панкреатит;

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: внутрипеченочный холестаз или желтуха.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: нарушение функции почек, острая почечная недостаточность (ОПН).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

часто: крапивница и другие формы кожной сыпи;

редко: реакция фотосенсибилизации;

очень редко: некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений СКВ;

частота неизвестна: мультиформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

частота неизвестна: мышечные спазмы.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

часто: импотенция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

частота неизвестна: гипертермия, астения.

Передозировка

Симптомы: основным ожидаемым проявлением передозировки валсартана является выраженное снижение АД, которое может привести к нарушению сознания, коллапсу и/или шоку. При передозировке гидрохлоротиазида возможно развитие следующих симптомов: тошнота, сонливость, снижение ОЦК, нарушения ритма сердца и спазмы мышц, вызванные нарушением водно-электролитного баланса.

Лечение: симптоматическое и зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. В случае ранней диагностики передозировки рекомендовано вызвать рвоту и/или промыть желудок. Следует стабилизировать показатели гемодинамики. При выраженном снижении АД необходимо перевести пациента в горизонтальное положение с приподнятыми вверх ногами и восполнить ОЦК (внутривенно ввести

0,9 % раствор натрия хлорида) под контролем показателей гемодинамики и диуреза. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа, так как значительно связывается с белками плазмы крови. Гидрохлоротиазид выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида

Лекарственные средства, одновременное применение с которыми следует избегать

Препараты лития

При одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или тиазидных диуретиков с препаратами лития отмечалось обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и развитие интоксикации. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Валтеро-Эйч[®], поскольку почечный клиренс препаратов лития снижается под действием тиазидных диуретиков. При необходимости одновременного применения с препаратами лития следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Лекарственные взаимодействия для валсартана

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

Двойная блокада РААС

Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек по сравнению с монотерапией. Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами, в том числе препаратом Валтеро-Эйч[®], является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Валтеро-Эйч[®], с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов.

Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями

соли или другими препаратами, которые могут вызывать изменение содержания калия в крови (например, гепарин и др.), следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержания калия в крови.

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

При применении АРА II одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) возможно ослабление их гипотензивного действия. Более того, у пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек, одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек, в том числе возможному развитию острой почечной недостаточности. При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) у таких пациентов необходим контроль функции почек в начале одновременной терапии, а также в случае ее коррекции.

Белки-переносчики

По результатам исследования *in vitro* на культурах печени человека валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной экспозиции валсартана.

Отсутствие лекарственного взаимодействия

При монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Лекарственные взаимодействия для гидрохлоротиазида

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

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики совместно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотическими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии.

Другие гипотензивные препараты

Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе гуанетидина, метилдопы, бетаадреноблокаторов, вазодилататоров,

блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II и прямых ингибиторов ренина).

Курареподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие скелетно-мышечных миорелаксантов.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

Риск гипокалиемии, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении глюкокортикостероидов (ГКС), адренокортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина, ацетилсалициловой кислоты или ее производных и антиаритмических препаратов. Рекомендуется контролировать уровень калия в плазме крови в случае необходимости назначения данных лекарственных препаратов в комбинации с гидрохлоротиазидом.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови

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

Гипогликемические средства

Тиазидные диуретики могут нарушать толерантность к глюкозе, в связи с чем может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Следует с осторожностью применять гидрохлоротиазид совместно с метформином в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Сердечные гликозиды

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

НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

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

Аллопуринол

При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличение риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличение побочных эффектов амантадина.

Противоопухолевые препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазида) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие.

Н и М-холиноблокаторы

Н и М-холиноблокаторы (в том числе атропин, бипериден) могут повышать биодоступность гидрохлоротиазида, что по-видимому связано с угнетением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и снижением скорости опорожнения желудка. Напротив, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида.

Анионообменные смолы

Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола. Однако, коррекция времени приема данных препаратов может уменьшить риск указанного взаимодействия: гидрохлоротиазид следует принимать как минимум за 4 часа до или через 4-6 часов после приема анионообменных смол.

Витамин D

Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или солями кальция может потенцировать гиперкальциемию.

Соли кальция

При одновременном применении с тиазидными диуретиками

возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Циклоспорин

При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появления симптомов, напоминающих подагру.

β -адреноблокаторы

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии.

Диазоксид

Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксид.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных препаратов, так как

гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличения риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Метилдопа

В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Этанол, барбитураты и наркотические средства

Одновременное применение с гидрохлоротиазидом может способствовать развитию ортостатической гипотензии.

Прессорные амины

Гидрохлоротиазид может уменьшать ответ на введение прессорных аминов (норэпинефрин). Клиническая значимость данного эффекта сомнительна и не может препятствовать их одновременному применению.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Особые указания

Комбинированная терапия препаратом возможна при недостаточном контроле АД на фоне применении отдельных монокомпонентов. При необходимости многокомпонентной медикаментозной терапии в качестве начальной терапии для достижения целевых значений АД применение препарата возможно после тщательной оценки отношения польза/риск.

Изменение содержания электролитов в сыворотке крови

Валсартан

Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия (например, гепарин), не рекомендуется. По мере необходимости следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Гидрохлоротиазид

Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугуб-

лять уже существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на электрокардиограмме, ЭКГ) применение препарата следует прекратить. До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. Экскреция кальция уменьшается на фоне приема тиазидных диуретиков, что, как следствие, может привести к гиперкальциемии.

При применении препарата Валтеро-Эйч[®] следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию. Гипонатриемия в этих случаях редко сопровождается неврологической симптоматикой (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Необходим регулярный контроль содержания натрия в сыворотке крови.

С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).

Дефицит в организме натрия и/или ОЦК

У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или со снижением ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Валтеро-Эйч[®] может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания натрия и/или нарушения ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Валтеро-Эйч[®] может быть продолжено.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Валтеро-Эйч[®] может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, в связи с чем следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов.

Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой.

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

У пациентов с аортальным или митральным стенозом, а также с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией следует применять препарат с особой осторожностью.

Нарушение функции почек

Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с должной осторожностью у пациентов данной категории возможно. Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени (СКФ ≥ 30 - ≤ 90 мл/мин/1,73 м²) коррекция начальной дозы не требуется. Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) противопоказано.

Пациентам с нарушениями функции почек следует контролировать уровни калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени слабой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печеночную кому. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано.

Ангионевротический отек

Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе.

При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и/или отека лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии.

Системная красная волчанка

При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении или активации системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

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

Снижение клиренса мочевой кислоты может привести к гиперурикемии и развитию подагры у предрасположенных пациентов.

Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут вызывать незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (≥ 12 мг/дл), не отвечающая на отмену препарата, может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция.

У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения паращитовидных желез. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.

Первичный гиперальдостеронизм

Не рекомендуется назначение терапии препаратом Валтеро-Эйч® у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС.

Фоточувствительность

Сообщается о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот /острая миопия/ острая закрытоугольная глаукома

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается

неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе.

Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда

Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи) с увеличением кумулятивной дозы воздействия гидрохлоротиазида. Риск развития немеланомного рака кожи увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться его фотосенсибилизирующее действие.

Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно осматривать кожные покровы на предмет появления новых образований, а также своевременно сообщать о появлении подозрительных кожных образований. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациенту следует рекомендовать превентивные меры, например ограничение воздействия солнечного света и адекватную защиту от солнца. Подозрительные кожные образования следует незамедлительно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптата. Следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе (см. раздел «Побочное действие»).

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи. В одно из исследований были включены 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1430833 и 172462 контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (≥ 50000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95 % ДИ: 1,23 - 1,35) и 3,98 (95 % ДИ: 3,68 - 4,31) - для

плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базально-клеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы, сопоставленных с 63067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект со скорректированным ОР 2,1 (95 % ДИ: 1,7- 2,6), который возрастает до 3,9 (95 % ДИ: 3,0-4,9) для высоких доз (~ 25000 мг), и 7,7 (95% ДИ: 5,7-10,5) для наивысшей совокупной дозы (~ 100000 мг). К примеру, совокупная доза 100000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг (см. раздел «Побочное действие» и «Особые указания»).

Прочее

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В связи с возможностью возникновения головокружения или слабости на фоне применения препарата Валтеро-Эйч® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, 160 мг + 25 мг, 320 мг + 12,5 мг, 320 мг + 25 мг

При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед»

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ-ПЭ-ПВДХ/Алюминий или ПВХ-Алюминий-ОПА/Алюминий.

По 90 (для всех дозировок) в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми. На банку наклеивают этикетку.

По 10 контурных ячейковых упаковок (блистеров) или по 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

Упаковка для стационаров

По 500 таблеток (для дозировок 160 мг + 12,5 мг и 320 мг + 25 мг) в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми. На банку наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

При производстве и/или фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или в контурной ячейковой упаковке из фольги холодного формования (ПВХ-Алюминий-ОПА) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 90 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), закупоренной крышкой из полиэтилена высокой плотности (низкого давления) с многослойной уплотнительной прокладкой для индукционной запайки.

По 3, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок (блистеров) или 1 банка вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Фасовку по 500 таблеток отпускают только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Производитель/Фасовщик/Упаковщик

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес места производства: Юнит-V, уч. № 439, 440, 441 и 458, ТСИИК Формулэйшн СЭЗ, Полепалли Вилладж, Джадчерла Мандал, район Махабубнагар, Телангана, 509301, Индия или

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

Адрес места производства: г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6, стр. 8

Наименование и адрес юридического лица на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад-500018, Телангана, Индия.

Организация, принимающая претензии

Московское представительство Компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

Глава представительства Компании



Дхруван Кастури Мохан Асури