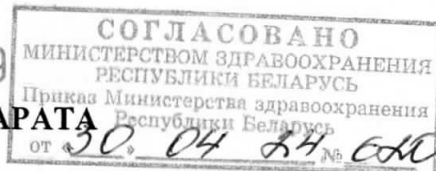


7386 - 2019

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ВАЛЬСАКОР® Н 160** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг/12,5 мг  
*Валсартан/гидрохлоротиазид (valsartan/hydrochlorothiazide)*

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества с известным действием:

- лактозы моногидрат (46,75 мг), что соответствует 44,41 мг лактозы.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

## 4.1 Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

Вальсакор® Н 160 показан для лечения артериальной гипертензии у пациентов, давление крови которых не контролируется монотерапией валсартаном или гидрохлоротиазидом.

## 4.2 Режим дозирования и способ применения

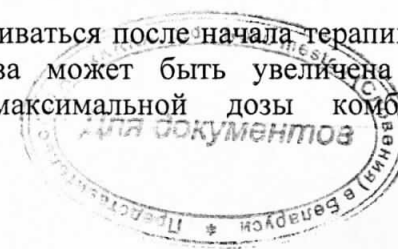
Режим дозирования

Рекомендованная доза Вальсакора® Н 160 составляет одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, в день.

Рекомендуется титрование дозы отдельных компонентов. В каждом конкретном случае необходимо контролировать титрование с повышением дозы индивидуальных компонентов с целью сокращения риска развития гипотензии и иных нежелательных реакций.

При наличии клинических оснований можно рассматривать прямой переход с монотерапии на комбинированный лекарственный препарат с фиксированной дозой у пациентов, чье артериальное давление недостаточно контролируется монотерапией валсартаном или гидрохлоротиазидом, при условии контроля за рекомендованной последовательностью титрования доз индивидуальных компонентов.

Клинический ответ на Вальсакор® Н 160 должен оцениваться после начала терапии. Если артериальное давление не контролируется, то доза может быть увеличена путем увеличения доз отдельных компонентов до максимальной дозы комбинации валсартана/гидрохлоротиазида 320 мг/25 мг.



У большинства пациентов максимальный эффект наблюдается через 4 недели. Однако для некоторых пациентов может потребоваться 4-8 недель. Необходимо это учитывать при титровании доз.

### Способ применения

Вальсакор® Н 160 можно принимать независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

### Особые группы пациентов

#### *Почечная недостаточность*

Не требуется изменения дозы лекарственного препарата пациентам с незначительным и умеренным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 30$  мл/мин). Вследствие наличия среди компонентов Вальсакора® Н 160 гидрохлоротиазида, этот лекарственный препарат противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (СКФ  $< 30$  мл/мин.) и анурии (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с незначительным и умеренным нарушением функции печени без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг (см. раздел 4.4). Не требуется коррекции дозы гидрохлоротиазида у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степенью тяжести. Вследствие наличия компонента валсартана Вальсакор® Н 160 противопоказан пациентам, страдающим тяжелой печеночной недостаточностью с билиарным циррозом и холестазом (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Пожилые пациенты*

Не требуется корректировка дозы для пожилых пациентов.

#### *Педиатрические пациенты*

Вальсакор® Н 160 не рекомендуется принимать детям младше 18 лет (в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности).

### **4.3 Противопоказания**

- Гиперчувствительность к активному веществу, любым сульфонидам или вспомогательным компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Тяжелая печеночная недостаточность, билиарный цирроз и холестаз.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ  $< 30$  мл/мин), анурия.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия или симптоматическая гиперурикемия.
- Одновременное применение Вальсакора® Н 160 и алискиренсодержащих лекарственных препаратов противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.5 и 5.1).

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### Изменения уровней сывороточных электролитов

##### *Валсартан*

Не рекомендуется одновременное применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей соли или иных веществ.

способных повысить уровень калия (например, гепарин, и т.д.). Необходим соответствующий мониторинг уровня калия.

#### Гидрохлоротиазид

Имеются сообщения о развитии гипокалиемии в процессе лечения тиазидными диуретиками, включая гидрохлоротиазид. Рекомендуется частый мониторинг уровня калия в сыворотке.

Лечение тиазидными диуретиками, включая гидрохлоротиазид, может вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, повышают уринарную экскрецию магния, что может привести к гипомagneмии.

Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция. Это может привести к гиперкальциемии.

Каждому пациенту, принимающему диуретики, через соответствующие промежутки времени необходимо осуществлять периодический контроль уровня электролитов в сыворотке.

#### Пациенты с дефицитом натрия и/или жидкости

Пациенты, принимающие тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, должны обследоваться на наличие признаков нарушения баланса электролитов и жидкости.

У пациентов, страдающих выраженным дефицитом натрия и/или жидкости, принимающих большие дозы диуретиков, в редких случаях в начале терапии Вальсакором® Н 160 может развиваться симптоматическая гипотензия. Перед началом лечения Вальсакором® Н 160 необходимо восстановить содержание электролитов и жидкости в организме.

#### Пациенты, страдающие тяжелой застойной сердечной недостаточностью или иными заболеваниями, сопровождающимися стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

В том случае, если у пациентов функция почек главным образом зависит от деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты, страдающие тяжелой сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента может сопровождаться развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью. Безопасное применение Вальсакора® Н 160 у пациентов, страдающих тяжелой застойной сердечной недостаточностью, не установлено.

Поэтому нельзя исключить тот факт, что вследствие ингибирования деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы применение Вальсакора® Н 160 может вызывать нарушение функции почек. Таким пациентам не следует применять Вальсакор® Н 160.

#### Стеноз почечной артерии

Пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки не следует принимать Вальсакор® Н 160 для лечения артериальной гипертензии, чтобы избежать повышения уровня мочевины крови и сывороточного креатинина.

#### Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не должны принимать Вальсакор® Н 160, поскольку их ренин-ангиотензин-альдостероновая система не активирована.

#### Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при приеме других вазодилаторов, следует соблюдать особую осторожность пациентам, страдающим стенозом аорты и митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

#### Нарушение функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек (СКФ  $\geq 30$  мл/мин) не требуется изменения доз лекарственного препарата (см. раздел 4.2). При назначении Вальсакора® Н 160 пациентам, страдающим нарушениями функции почек, рекомендуется осуществлять периодический мониторинг сывороточного уровня калия, креатинина и мочевого кислоты.

#### Трансплантация почек

В настоящее время отсутствует опыт безопасного применения Вальсакора® Н 160 у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек.

#### Нарушение функции печени

Пациентам, страдающим легким или умеренным нарушением функции печени без холестаза, следует принимать Вальсакор® Н 160 с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2). Также с осторожностью необходимо принимать тиазидные диуретики у пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени, так как незначительное изменение жидкости и электролитного баланса может увеличить риск возникновения печеночных ком.

#### Ангионевротический отек

О возникновении ангионевротического отека (в том числе отека гортани и голосовой щели), приводящего к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка сообщалось у пациентов, получавших валсартан. У некоторых из этих пациентов отмечен ангионевротический отек в анамнезе при применении других препаратов, в том числе и при применении ингибиторов АПФ.

При развитии ангионевротического отека следует немедленно прекратить применение Вальсакора® Н 160. Повторное применение препарата противопоказано (см. раздел 4.8).

#### Системная красная волчанка

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

#### Прочие нарушения обмена веществ

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут изменять толерантность к глюкозе и повышать сывороточные уровни холестерина, триглицеридов и мочевого кислоты. Пациентам, страдающим диабетом, может потребоваться корректировка доз инсулина или пероральных гипогликемических средств.

Тиазиды могут уменьшать уринарную экскрецию кальция и вызывать скачкообразное и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком основного гиперпаратиреоидизма. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением исследований функции паращитовидной железы.

#### Фоточувствительность

При приеме тиазидных диуретиков сообщалось о случаях возникновения реакций фоточувствительности (см. раздел 4.8). Если данные реакции возникают в период лечения, рекомендуется прекратить лечение. Если возобновление приема диуретика является необходимым, рекомендуется защищать облучаемые области от солнца или искусственных УФА-лучей.

#### Беременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) не следует принимать во время беременности. Если продолжение терапии АРА II не считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль

безопасности для использования во время беременности. При установлении беременности терапия АРА II должна быть незамедлительно прекращена, и, в случае необходимости, назначено альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

#### Общая информация

С осторожностью принимать пациентам с гиперчувствительностью к иным блокаторам рецепторов ангиотензина II. Реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазиду наиболее вероятны у пациентов, страдающих аллергией и астмой.

#### Двойная блокада ренин - ангиотензин – альдостероновой системы (РААС)

Существуют данные, что совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в том числе острая почечная недостаточность). Вследствие двойной блокады РААС комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). Проведение двойной блокады РААС (при абсолютной необходимости) должно проходить под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II не должно быть использовано у пациентов с диабетической нефропатией.

#### Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Применение гидрохлортиазида, сульфонида было связано с возникновением идиосинкразической реакции, которая может привести к развитию хориоидального выпота с дефектом зрения, острой транзиторной близорукости и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резкое начало снижения остроты зрения или боли в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала лечения. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения.

Первичная терапия заключается в том, чтобы как можно быстрее прекратить прием препарата. Может потребоваться срочное медицинское или хирургическое лечение, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфонида или пенициллин в анамнезе.

#### Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях на основании данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)) после применения более высоких суммарных доз гидрохлортиазида.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может расцениваться как возможный механизм развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и необходимости незамедлительно сообщать о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия необходимо применять адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть необходимость применения гидрохлортиазида (см. раздел 4.8).

#### Острые поражения дыхательных путей

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острых поражений дыхательных путей, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), наблюдавшихся после приема гидрохлортиазида. Отек легких, как правило, развивался в течение нескольких минут или часов после его приема. Первоначальные симптомы включали одышку, лихорадку, нарушение функции легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам с ОРДС после приема гидрохлортиазида в анамнезе.

Вальсакор® Н 160 содержит лактозу. Пациенты с такими редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны принимать препарат.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически «без натрия».

#### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

##### Взаимодействия, связанные с валсартаном и гидрохлортиазидом

##### Одновременное применение не рекомендуется

##### Литий

Обратимое повышение сывороточных концентраций лития и токсичность были зарегистрированы при одновременном приеме с ингибиторами АПФ и тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид. Из-за отсутствия данных об одновременном приеме валсартана и лития данная комбинация не рекомендуется. Если возникает необходимость одновременного приема указанной комбинации, рекомендуется тщательный мониторинг уровня сывороточного лития.

##### Одновременный прием, требующий осторожности

##### Другие антигипертензивные средства

Вальсакор® Н 160 может усиливать действие других препаратов с антигипертензивными свойствами (например, гуанетидин, метилдопа, сосудорасширяющие средства, ингибиторы АПФ, БРА, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ПИР (прямые ингибиторы ренина)).

##### Прессорные амины (норадреналин, адреналин)

Эффект прессорных аминов может ослабевать. Клиническое значение этого эффекта неизвестно и не является основанием для прерывания лечения.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки) и неселективные НПВС.* При одновременном назначении НПВС с антагонистами ангиотензина II и гидрохлортиазидом может произойти ослабление антигипертензивного действия последних. Кроме того, наблюдается повышение риска ухудшения функций почек и увеличения сывороточного калия. Таким образом, рекомендуется мониторинг функции почек в начале лечения и адекватная гидратация пациента.

##### Взаимодействия, валсартана

Двойная блокада ренин - ангиотензиновой системы (РАС) блокаторами рецепторов ангиотензина, иАПФ или алискиреном

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при совместном применении с блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном ассоциируется с повышенным риском возникновения гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Не рекомендуется использовать

*Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, заменители соли, содержащие калий и другие вещества, повышающие уровень калия*

При необходимости одновременного применения валсартана и лекарственных препаратов, влияющих на уровень калия плазмы, рекомендуется мониторинг уровня калия плазмы.

Отсутствие взаимодействия

Клинически значимых взаимодействий валсартана с другими лекарственными препаратами в исследованиях взаимодействия не отмечено. Препараты, протестированные в клинических исследованиях, включали в себя циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид. Дигоксин и индометацин могут взаимодействовать с гидрохлоротиазидом, который входит в состав Вальсакора® Н 160 (смотрите взаимодействия гидрохлортиазида).

Взаимодействия гидрохлортиазида

Одновременный прием, требующий осторожности

Препараты, влияющие на уровень калия сыворотки

Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида может повысить одновременное введение калийуретических диуретиков, кортикостероидов, слабительных, АКТГ, амфотерицина, карбенексолона, пенициллина G, салициловой кислоты и ее производных. При необходимости одновременного применения с комбинацией гидрохлоротиазид-валсартан рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Из-за риска гипокалиемии, при применении гидрохлоротиазида совместно с лекарственными препаратами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, Ia и III класса антиаритмических и некоторых антипсихотических препаратов, следует проявлять осторожность.

Лекарственные препараты, влияющие на уровень сывороточного натрия

Гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться при совместном применении лекарственных препаратов таких как, антидепрессанты, антипсихотические препараты, противозепилептические и т.д. При длительном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность.

Сердечные гликозиды

В результате возникшей гипокалиемии или гипوماгнемии, спровоцированной тиазидными диуретиками, могут возникнуть нежелательные эффекты, способствующие развитию сердечных аритмий на фоне приема сердечных гликозидов (см. раздел 4.4).

Соли кальция и витамин D

Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или солями кальция может способствовать повышению уровня кальция в сыворотке. Одновременное применение тиазидных диуретиков с солями кальция у пациентов, предрасположенных к гиперкальциемии (например, гиперпаратиреоз, злокачественные

новообразования или витамин-D-ассоциированные состояния) может привести к гиперкальциемии за счет увеличения тубулярной реабсорбции кальция.

*Противодиабетические лекарственные препараты* (для перорального применения и инсулин)

Лечение тиазидами может оказывать влияние на толерантность к глюкозе. Может потребоваться корректировка дозы противодиабетических лекарственных препаратов.

Метформин должен применяться с осторожностью вследствие риска развития лактатацидоза, вызванного возможной почечной недостаточностью, связанной с гидрохлоротиазидом.

*Бета-блокаторы и диазоксид*

Сопутствующее применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с бета-блокаторами может повысить риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать эффект диазоксида.

*Лекарственные препараты, применяемые для лечения подагры* (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может потребоваться корректировка дозы лекарственных препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид способен повышать сывороточный уровень мочевой кислоты. Может возникать необходимость повышения дозировки пробенецида или сульфинпиразона. Сопутствующее применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Антихолинергические лекарственные препараты и другие средства, влияющие на моторику желудка*

Биодоступность диуретиков тиазидового ряда может быть повышена антихолинергическими лекарственными препаратами (например, атропин, бипериден), очевидно, благодаря снижению моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опустошения желудка. С другой стороны, ожидается, что прокинетики, такие как цизаприд, могут снизить биодоступность тиазидных диуретиков.

*Амантадин*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут повышать риск развития нежелательных реакций, вызванных амантадином.

*Ионообменные смолы*

Абсорбция тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, нарушается в присутствии холестирамина и колестипола. Это может привести к суб-терапевтическому эффекту тиазидных диуретиков. Следовательно, гидрохлоротиазид вводят, по меньшей мере, 4 часа до или через 4-6 часов после введения смол, для того чтобы потенциально уменьшить взаимодействие.

*Цитотоксические лекарственные препараты* (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут снижать почечную экскрецию цитотоксических веществ и потенцировать их миелосупрессивное действие.

*Недеполяризующие релаксанты скелетной мускулатуры* (например, тубокурарин)

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут потенцировать действие производных кураре.

*Циклоспорин*

Сопутствующее применение циклоспорина может повысить риск развития гиперурикемии и подагроподобных осложнений.

#### *Алкоголь, барбитураты и наркотики*

Одновременное применение тиазидных диуретиков с веществами, обладающими эффектом снижения артериального давления (например, за счет снижения симпатической деятельности центральной нервной системы или прямого вазодилатирующего действия) может провоцировать ортостатическую гипотензию.

#### *Метилдопа*

Имеются отдельные отчеты о развитии гемолитической анемии у пациентов, одновременно принимавших гидрохлоротиазид и метилдопу.

#### *Йодсодержащие контрастные вещества*

В случае спровоцированного диуретиками обезвоживания существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при приеме высоких доз препаратов йода. Перед применением таких препаратов баланс жидкости у пациента должен быть восстановлен.

### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

##### *Валсартан*

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение АРА II противопоказано в течение второго и третьего триместра беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные, свидетельствующие о тератогенном риске воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не были убедительными, однако повышение риска не может быть исключено. Хотя не существует эпидемиологически контролируемых данных о риске при приеме антагонистов ангиотензина II (АРА II), аналогичный риск может иметь место для данного класса препаратов. Пациентам, планирующим беременность, следует искать альтернативное антигипертензивное лечение с изученным профилем безопасности за исключением ситуаций, когда продолжение терапии АРА II считается необходимым. Если беременность диагностирована, лечение АРА II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать альтернативную терапию.

Терапия АРА II во время второго и третьего триместров беременности, как известно, вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечную недостаточность, гипотензию, гиперкалиемию) (см. раздел 5.3).

Если лечение начато во втором триместре беременности, рекомендуется проводить УЗИ функций почек и черепа.

Младенцы, чьи матери проходили лечение АРА II, должны наблюдаться на наличие гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

##### *Гидрохлоротиазид*

Имеется ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в течение первого триместра. Исследования на животных являются недостаточными. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Основываясь на фармакологическом механизме действия гидрохлоротиазида, применение его во втором и третьем триместре беременности может нарушить фето-плацентарную перфузию и привести к таким последствиям для плода и новорожденного, как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

#### Грудное вскармливание

Информации относительно использования гидрохлоротиазида во время кормления грудью нет. Гидрохлоротиазид экскретируется с грудным молоком в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут ингибировать выработку молока, поэтому не рекомендуется применять Вальсакор® Н 160 в период грудного вскармливания. Предпочтительно альтернативное лечение с изученным профилем безопасности препарата, особенно во время кормления новорожденных и недоношенных детей. В случае необходимости применения Вальсакора® Н 160 в период грудного вскармливания, его дозировки должны быть минимальными.

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

Исследования влияния на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами не проводились. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует принимать во внимание, что иногда может возникнуть головокружение или усталость.

#### 4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических испытаний и проведении лабораторных анализов, более часто наблюдались в отношении комбинации валсартана и гидрохлоротиазида по сравнению с плацебо. Отдельные пострегистрационные сообщения представлены ниже в соответствии с системно-органными классами. Нежелательные реакции, которые могут проявиться при приеме каждого компонента по отдельности, но которые не наблюдались в ходе клинических испытаний, могут возникать при лечении комбинацией валсартана/гидрохлоротиазида.

В зависимости от частоты нежелательные реакции разделяют на очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые (от  $1/100$  до  $1/10$ ), нечастые (от  $1/1000$  до  $1/100$ ), редкие (от  $1/10000$  до  $1/1000$ ) и очень редкие ( $<1/10000$ ) и частота неизвестна (по имеющимся данным частота не установлена).

Таблица 1. Частота возникновения нежелательных реакций, вызванных валсартаном/гидрохлоротиазидом

|                                                                                       |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>                                  |                            |
| Нечасто                                                                               | Дегидратация               |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>                                           |                            |
| Очень редко                                                                           | Головокружение             |
| Нечасто                                                                               | Парестезия                 |
| Частота неизвестна                                                                    | Обморок                    |
| <b>Нарушения зрения</b>                                                               |                            |
| Нечасто                                                                               | Нечеткость зрения          |
| <b>Нарушения со стороны органа слуха и системы лабиринта</b>                          |                            |
| Нечасто                                                                               | Шум в ушах                 |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                                                   |                            |
| Нечасто                                                                               | Гипотензия                 |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b> |                            |
| Нечасто                                                                               | Кашель                     |
| Частота неизвестна                                                                    | Некардиогенный отек легких |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>                                |                            |
| Очень редко                                                                           | Диарея                     |
| <b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>                  |                            |

7386 - 2019

|                                                         |                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нечасто                                                 | Миалгия                                                                                                                                                                                 |
| Очень редко                                             | Артралгия                                                                                                                                                                               |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b> |                                                                                                                                                                                         |
| Частота неизвестна                                      | Ухудшение функции почек                                                                                                                                                                 |
| <b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>       |                                                                                                                                                                                         |
| Нечасто                                                 | Слабость                                                                                                                                                                                |
| <b>Лабораторные и инструментальные исследования</b>     |                                                                                                                                                                                         |
| Частота неизвестна                                      | Повышение сывороточного уровня мочевой кислоты, повышение сывороточного уровня билирубина и креатинина, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение уровня азота мочевины крови, нейтропения |

Дополнительная информация об отдельных компонентах

Нежелательные реакции, о которых ранее сообщалось в отношении каждого из отдельных компонентов, также могут развиваться при лечении комбинацией валсартана и гидрохлортиазида, даже если они не наблюдались в ходе клинических испытаний или в течение пострегистрационного периода.

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных реакций, вызванных валсартаном

|                                                              |                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>    |                                                                                            |
| Частота неизвестна                                           | Снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения                         |
| <b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>                 |                                                                                            |
| Частота неизвестна                                           | Прочие реакции гиперчувствительности / аллергические реакции, включая сывороточную болезнь |
| <b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>         |                                                                                            |
| Частота неизвестна                                           | Повышение уровня калия в сыворотке, гипонатриемия                                          |
| <b>Нарушения со стороны органа слуха и системы лабиринта</b> |                                                                                            |
| Нечасто                                                      | Вертиго                                                                                    |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                          |                                                                                            |
| Частота неизвестна                                           | Васкулит                                                                                   |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>       |                                                                                            |
| Нечасто                                                      | Боль в области живота                                                                      |
| <b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>    |                                                                                            |
| Частота неизвестна                                           | Повышение значений показателей функции печени                                              |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>          |                                                                                            |
| Частота неизвестна                                           | Ангиоэдема, сыпь, зуд                                                                      |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>      |                                                                                            |
| Частота неизвестна                                           | Почечная недостаточность                                                                   |

Таблица 3. Частота возникновения нежелательных реакций, вызванных гидрохлортиазидом

Гидрохлортиазид широко применялся на протяжении многих лет, зачастую в более высоких дозах, чем при приеме Вальсакора® Н 160. Пациенты, принимавшие тиазидные диуретики в качестве монотерапии, включая гидрохлортиазид, сообщали о следующих нежелательных реакциях:

**Доброкачественные, злокачественные новообразования и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)**

|                                                                                       |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Частота неизвестна                                                                    | Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) <sup>1</sup> .                              |
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>                             |                                                                                                                             |
| Редко                                                                                 | Тромбоцитопения, иногда сопровождаемая пурпурой                                                                             |
| Очень редко                                                                           | Агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, подавление функции костного мозга                                         |
| Частота неизвестна                                                                    | Апластическая анемия                                                                                                        |
| <b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>                                          |                                                                                                                             |
| Очень редко                                                                           | Реакции гиперчувствительности                                                                                               |
| <b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>                                  |                                                                                                                             |
| Очень часто                                                                           | Гипокалиемия, увеличение уровня липидов крови (в основном при более высоких дозах)                                          |
| Часто                                                                                 | Гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия                                                                                 |
| Редко                                                                                 | Гиперкальциемия, гипергликемия, гликозурия, ухудшение состояния, связанного с обменом веществ, при сахарном диабете         |
| Очень редко                                                                           | Гипохлоремический алкалоз                                                                                                   |
| <b>Нарушения психики</b>                                                              |                                                                                                                             |
| Редко                                                                                 | Депрессия, расстройства сна                                                                                                 |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>                                           |                                                                                                                             |
| Редко                                                                                 | Головная боль, головокружение, парестезии                                                                                   |
| <b>Нарушения зрения</b>                                                               |                                                                                                                             |
| Редко                                                                                 | Нарушения зрения                                                                                                            |
| Частота неизвестна                                                                    | Острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот                                                                        |
| <b>Нарушения со стороны сердца</b>                                                    |                                                                                                                             |
| Редко                                                                                 | Сердечная аритмия                                                                                                           |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                                                   |                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Постуральная гипотензия                                                                                                     |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b> |                                                                                                                             |
| Очень редко                                                                           | Дыхательная недостаточность, включая пневмонит и отек легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4) |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>                                |                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Потеря аппетита, легкая тошнота и рвота                                                                                     |
| Редко                                                                                 | Запор, боль в животе, диарея                                                                                                |
| Очень редко                                                                           | Панкреатит                                                                                                                  |
| <b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>                             |                                                                                                                             |
| Редко                                                                                 | Внутрипеченочный холестаз или желтуха                                                                                       |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>                               |                                                                                                                             |
| Частота неизвестна                                                                    | Нарушение функции почек, острая почечная недостаточность                                                                    |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>                                   |                                                                                                                             |
| Часто                                                                                 | Крапивница и иные виды сыпи                                                                                                 |
| Редко                                                                                 | Фотосенсибилизация                                                                                                          |

|                                                                      |                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Очень редко                                                          | Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчанко-эритематозоподобные кожные реакции, реактивация кожной красной волчанки |
| Частота неизвестна                                                   | Мультиформная эритема                                                                                                                           |
| <b>Общие нарушения и состояние места введения препарата</b>          |                                                                                                                                                 |
| Частота неизвестна                                                   | Гипертермия, астения                                                                                                                            |
| <b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b> |                                                                                                                                                 |
| Частота неизвестна                                                   | Мышечный спазм                                                                                                                                  |
| <b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы</b> |                                                                                                                                                 |
| Часто                                                                | Импотенция                                                                                                                                      |

<sup>1</sup>Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между гидрохлортиазидом и НМРК (см. разделы 4.4 и 5.1).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и недостаточной эффективности.

### 4.9 Передозировка

#### Симптомы

Передозировка валсартана может привести к выраженной гипотензии, которая может вызвать потерю сознания, сосудистый коллапс и/или шок. Признаки передозировки гидрохлортиазида – тошнота, сонливость, гиповолемия и электролитные нарушения, сопровождающиеся сердечными аритмиями и спазмом мышц.

#### Лечение

Терапевтические мероприятия зависят от времени приема, типа и тяжести симптомов, состояния системы кровообращения, что имеет первостепенное значение.

При развитии артериальной гипотензии пациент должен находиться в положении лежа на спине, внутривенно вводят солевые растворы. Валсартан не выводится при гемодиализе за счет прочной связи с белками плазмы, а гидрохлортиазид может быть удален гемодиализом.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики. Код АТХ [C09DA03].

#### Валсартан/гидрохлортиазид

В двойном слепом, рандомизированном активно-контролируемом исследовании у пациентов, которые не получили адекватного контроля артериального давления при применении гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг, получавших комбинацию валсартан/гидрохлортиазид 160/12,5 мг, наблюдалось снижение среднего систолического/диастолического АД (12,4/7,5 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами, получавшими только гидрохлортиазид 25 мг (5,6/2,1 мм рт. ст.). Кроме того, больший процент пациентов ответил на терапию комбинацией валсартан/гидрохлортиазид 160/12,5

мг (АД < 140/90 мм рт. ст. или снижение САД  $\geq$  20 мм рт. ст., или ДАД  $\geq$  10 мм рт. ст.) (50%) по сравнению с приемом гидрохлоротиазида 25 мг (25%).

В двойном слепом, рандомизированном активно-контролируемом исследовании у пациентов, которые не получили адекватного контроля артериального давления при применении валсартана в дозе 160 мг, получавших комбинацию валсартан/гидрохлоротиазид 160/25 мг, наблюдалось снижение среднего систолического/диастолического АД (14,6/11,9 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами, получавшими валсартан 160 мг (8,7/8,8 мм рт. ст.). Разница в снижении АД при сравнении доз 160/25 мг и 160/12,5 мг достигла статистической значимости. Кроме того, больший процент пациентов ответил на (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение  $\geq$  10 мм рт. ст.) терапию комбинацией валсартан/гидрохлоротиазид 160/25 мг (68%) и 160/12,5 мг (62%) по сравнению с приемом валсартана 160 мг (49%).

В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании факторного дизайна сравнивались различные дозы комбинаций валсартана/гидрохлоротиазида с их соответствующими компонентами. При сравнении плацебо (1,9/4,1 мм рт. ст.), гидрохлоротиазида 12,5 мг (7,3/7,2 мм рт. ст.), гидрохлоротиазида 25 мг (12,7/9,3 мм рт. ст.) и валсартана 160 мг (12,1/9,4 мм рт. ст.) наибольшее снижение среднего систолического/диастолического АД наблюдалось при приеме комбинаций валсартан/гидрохлоротиазид 160/12,5 мг (17,8/13,5 мм рт. ст.) и 160/25 мг (22,5/15,3 мм рт. ст.). Кроме того, больший процент пациентов ответил на (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение  $\geq$  10 мм рт. ст.) терапию комбинацией валсартан/гидрохлоротиазид 160/25 мг (81%) и 160/12,5 мг (76%) по сравнению с плацебо (29%) и соответствующей монотерапией, гидрохлоротиазидом 12,5 мг (41%), 25 мг (54%), валсартаном 160 мг (59%).

В контролируемых клинических исследованиях валсартан + гидрохлоротиазид наблюдалось дозозависимое уменьшение калия в сыворотке крови. Снижение калия в сыворотке крови встречалось более часто у пациентов, получавших гидрохлоротиазид 25 мг, чем у пациентов, получавших гидрохлоротиазид 12,5 мг.

В контролируемых клинических исследованиях комбинаций валсартана/гидрохлоротиазида гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида уменьшался в результате калийсберегающего действия валсартана.

Благоприятное воздействие валсартана в комбинации с гидрохлоротиазидом на смертность и заболеваемость сердечно-сосудистой системы в настоящее время неизвестно. Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлоротиазидом снижает риск развития сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости.

#### Валсартан

Валсартан является пероральным селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II. Оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы AT<sub>1</sub>. Следствием блокады AT<sub>1</sub>-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа AT<sub>2</sub>, что предположительно регулирует эффекты AT<sub>1</sub>-рецепторов. Валсартан не имеет агонистической активности в отношении AT<sub>1</sub>-рецепторов. Его сродство к рецепторам подтипа AT<sub>1</sub> примерно в 20000 раз больше, чем к рецепторам подтипа AT<sub>2</sub>. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Валсартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и

разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции Р, поэтому при приеме антагонистов ангиотензина II маловероятно развитие сухого кашля. Клинические исследования, в которых валсартан сравнивался с ингибитором АПФ, показали, что частота развития сухого кашля была достоверно меньше у больных, получавших валсартан по сравнению с больными, получавшими ингибитор АПФ (2,6% против 7,9% соответственно,  $P > 0,05$ ). В клинических исследованиях у пациентов с кашлем в анамнезе во время терапии ингибиторами АПФ сухой кашель отмечался у 19,5% пациентов, переведенных на валсартан и 19,0% пациентов, получавших тиазидные диуретики по сравнению с 68,5% пациентов, получавших ингибитора АПФ ( $P > 0,05$ ).

При лечении артериальной гипертензии валсартан снижает артериальное давление, не влияя на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

У большинства пациентов после приема внутрь разовой дозы препарата антигипертензивный эффект развивается в течение 2 часов, а максимальное снижение артериального давления (АД) достигается в течение 4 – 6 часов. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется в течение 24 часов после его приема. При повторных назначениях валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от доз, достигается через 2 – 4 недели и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлоротиазидом позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД. В комбинации с гидрохлоротиазидом достигается значительное дополнительное снижение артериального давления.

Резкая отмена валсартана не ассоциировалась с "рикошетной" гипертензией или другими нежелательными клиническими явлениями.

В ходе наблюдений было выявлено, что в результате применения валсартана у пациентов, страдающих диабетом 2 типа и микроальбуминурией, снижается выделение белка с мочой. В ходе исследования MARVAL ("Снижение микроальбуминурии при применении валсартана") оценивалось снижение выделения белка с мочой (ВБМ) при применении валсартана (80-160 мг/один раз в сутки) по сравнению с амлодипином (5-10 мг/один раз в сутки) у 332 пациентов с диабетом 2 типа (средний возраст: 58 лет; 265 пациентов мужского пола), страдающих микроальбуминурией (валсартан: 58 мкг/мин; амлодипин: 55,4 мкг/мин), нормальным или повышенным артериальным давлением и сохранившейся почечной функцией (креатинин крови  $< 120$  мкмоль/л). На сроке 24 недели ВБМ снизилось ( $p < 0,001$ ) на 42% ( $- 24,2$  мкг/мин; 95%-й ДИ:  $- 40,4$  до  $- 19,1$ ) при применении валсартана и приблизительно на 3% ( $- 1,7$  мкг/мин; 95%-й ДИ:  $- 5,6$  до  $14,9$ ) при применении амлодипина, несмотря на одинаковый уровень снижения артериального давления в обеих группах.

В ходе исследования DROP (The Diovan Reduction of Proteinuria) было продолжено исследование эффективности валсартана в снижении ВБМ у 391 пациента с гипертензией (АД=150/88 мм рт. ст.) и диабетом 2 типа, альбуминурией (среднее=102 мкг/мин.; 20-700 мкг/мин.) и сохранившейся почечной функцией (средний показатель креатинина в сыворотке = 80 мкмоль/л). Пациенты были рандомизированы для получения одной из 3 доз валсартана (160, 320 и 640 мг/один раз в сутки) и получали лечение на протяжении 30 недель. Целью исследования было установление оптимальной дозы валсартана для снижения ВБМ у больных артериальной гипертензией с диабетом 2 типа. На сроке 30 недель процентное изменение ВБМ существенно снизилось на 36% по сравнению с исходным уровнем в результате применения валсартана 160 мг (95%-й ДИ: 22 до 47%), при применении валсартана 320 мг снижение составило 44% (95%-й ДИ: 31 до 54%). Был сделан вывод, что применение 160-320 мг валсартана вызвало клинически значимое снижение ВБМ у больных артериальной гипертензией с диабетом 2 типа.

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов - мишеней. VA NEPHRON-D исследование было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функцию почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотонии. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты имеют отношение и к другим иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II. Поэтому иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у больных с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

#### Гидрохлоротиазид

Местом действия тиазидных диуретиков преимущественно являются дистальные извитые почечные каналцы. В корковом слое почек расположены рецепторы, обладающие высоким сродством и являющиеся основным местом связывания тиазидных диуретиков, где происходит подавление транспорта NaCl в дистальные извитые каналцы. Механизм действия тиазидов обусловлен ингибированием ко-транспорта  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , возможно, вследствие конкуренции за места транспорта  $\text{Cl}^-$ , что оказывает влияние на механизмы реабсорбции электролитов: приблизительно в равной степени прямо увеличивается экскреция ионов натрия и хлора. Косвенно вследствие данного диуретического действия отмечается уменьшение объема плазмы, в результате чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия и в результате снижение концентрации калия в сыворотке крови.

Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредована ангиотензином II, поэтому при одновременном применении валсартана снижение уровня калия в сыворотке является менее выраженным, чем при применении гидрохлоротиазида в виде монотерапии.

Немеланомный рак кожи. На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлоротиазидом и НМРК. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8 629 случаев плоскоклеточного рака, соответствующих 1 430 833 и 172 462 контрольным группам населения, соответственно. Использование высоких доз гидрохлоротиазида (кумулятивно  $\geq 50\ 000$  мг) было связано со скорректированным OR в 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для плоскоклеточного рака. Четкая взаимосвязь доза-ответ наблюдалась

как для базальноклеточной карциномы, так и для плоскоклеточного рака. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (SCC) и воздействием гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы были сопоставлены с 63 067 контрольными группами населения, используя стратегию выборки с учетом риска. Зависимость кумулятивная доза-ответ была продемонстрирована со скорректированным значением OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), увеличивающимся до OR 3,9 (3,0-4,9) для высокой кумулятивной дозы (~ 25 000 мг) и OR 7,7 (5,7-10,5) для самой высокой кумулятивной дозы (~ 100 000 мг) (см. также раздел 4.4).

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Валсартан/гидрохлоротиазид

При одновременном применении с валсартаном системная доступность гидрохлоротиазида снижается приблизительно на 30%. Сопутствующее применение гидрохлоротиазида не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Данное взаимодействие не влияет на комбинированное применение валсартана и гидрохлоротиазида, поскольку контролируемые клинические испытания продемонстрировали выраженное гипотензивное действие, превышающее эффект, достигаемый при приеме данных лекарственных веществ по отдельности или по сравнению с плацебо.

### Валсартан

#### Абсорбция

При приеме внутрь валсартана максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 часа. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23%. Прием пищи снижает выделение валсартана на 40% (оцениваемое по AUC) и пик плазменной концентрации ( $C_{max}$ ) на 50%. Тем не менее, через 8 часов после приема препарата плазменные концентрации валсартана, принятого натощак и с пищей, одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта валсартана, поэтому препарат можно применять как до, так и после еды.

#### Распределение

Равновесный объем распределения препарата после внутривенного введения около 17 литров, что свидетельствует о неинтенсивном распределении валсартана в тканях. Валсартан активно связывается с белками сыворотки (94 – 97%), преимущественно с сывороточным альбумином.

#### Биотрансформация

Биотрансформация валсартана незначительна, только около 20% дозы обнаруживается в виде метаболитов. В низкой концентрации в плазме был обнаружен фармакологически неактивный гидроксиметаболит (менее чем 10% валсартана AUC).

#### Выведение

Валсартан показывает мультиэкспоненциальную кинетику распада ( $t_{1/2\alpha} < 1$  часа и  $t_{1/2\beta}$  около 9 часов). Валсартан преимущественно элиминируется с фекалиями (около 83% дозы) и почками с мочой (около 13% дозы), главным образом, в неизменном виде. При внутривенном введении плазменный клиренс валсартана составляет примерно 2 л/час и почечный клиренс примерно 0,62 л/час (около 30% суммарного клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

### Гидрохлоротиазид

#### Абсорбция

После приема внутрь гидрохлоротиазид быстро абсорбируется ( $t_{max}$  составляет приблизительно 2 часа). В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC

пропорционально дозе. Влияние пищи на всасывание гидрохлоротиазида не имеет клинического значения. После перорального приема гидрохлоротиазида абсолютная биодоступность составляет 70%.

#### *Распределение*

Кажущийся объем распределения составляет 4-8 л/кг. Циркулирующий гидрохлоротиазид связывается с белками сыворотки (40-70%), в основном с сывороточными альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрациях, примерно в 3 раза превышающих концентрации в плазме крови.

#### *Выведение*

Гидрохлоротиазид преимущественно выводится в неизменном виде. Конечный период полувыведения составляет 6-15 часов. При приеме один раз в день накопления препарата минимальные и при повторном приеме дозы изменений в кинетике гидрохлоротиазида не происходит.

Более чем 95% поглощенной дозы выводится в неизменном виде с мочой. Почечный клиренс состоит из пассивной фильтрации и активной секреции в почечные каналцы.

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты*

Незначительное повышение системного воздействия было отмечено у некоторых пожилых пациентов по сравнению с молодыми, однако эти данные не имеют какой-либо клинической значимости.

Некоторые исследования сообщают, что системный клиренс гидрохлоротиазида снижен как у здоровых, так и у страдающих артериальной гипертензией пожилых пациентов, по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

При применении рекомендованной дозировки Вальсакора® Н 80 не требуется корректировка доз для пациентов с клиренсом креатинина 30-70 мл/мин.

В настоящее время нет данных по безопасному применению Вальсакора® Н 80 пациентами с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и проходящими диализ. Так как степень связывания валсартана с белками плазмы высокая, его выведение при гемодиализе маловероятно, в то время как для выведения гидрохлоротиазида диализ эффективен.

При почечной недостаточности средние пиковые уровни в плазме и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость мочевой экскреции снижается. У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности наблюдается трехкратное увеличение AUC гидрохлоротиазида. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью наблюдается увеличение AUC гидрохлоротиазида в 8 раз. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.3).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

В фармакокинетическом исследовании с участием пациентов, страдающих легкой (n = 6) и умеренной (n = 5) степенью печеночной недостаточности, воздействие валсартана было приблизительно в 2 раза сильнее по сравнению со здоровыми добровольцами (см. раздел 4.2 и 4.4).

Данные по применению валсартана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют (см. раздел 4.3). Заболевание печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику гидрохлоротиазида.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Потенциальная токсичность комбинации валсартана и гидрохлоротиазида после перорального приема изучалась на крысах и мартышках в исследованиях, продолжавшихся до шести месяцев. Данных, которые исключали бы использование терапевтических доз у человека, не выявлено.

Изменения по причине использования комбинации в исследованиях хронической токсичности, вероятнее всего, были вызваны компонентом валсартана. Токсикологическим органом-мишенью была почка, причем у мартышек реакция была более выраженной, чем у крыс. Применение комбинации привело к повреждению почек (нефропатия с тубулярной базофилией, повышение уровней мочевины, креатинина в плазме крови и калия в сыворотке крови, увеличение объема мочи и содержания электролитов в моче с 30 мг/кг/сут валсартана + 9 мг/кг/сут гидрохлоротиазида у крыс и 10 мг/сут валсартана + 3 мг/кг/сут гидрохлоротиазида у мартышек), вероятно, за счет изменения почечной гемодинамики. У крыс эти дозы в 0,9 и 3,5 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлоротиазида, соответственно, в мг/м<sup>2</sup>. Для мартышек эти дозы в 0,3 и 1,2 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлоротиазида, соответственно, в мг/м<sup>2</sup>. (расчеты предполагают пероральную дозу валсартана 320 мг/день в сочетании с гидрохлоротиазидом 25 мг/день и пациента с массой тела 60 кг).

Высокие дозы комбинации валсартана и гидрохлоротиазида привели к снижению параметров эритроцитов (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, от 100 + 31 мг/кг/день у крыс и 30 + 9 мг/кг/день у мартышек). У крыс эти дозы в 3,0 и 12 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлоротиазида, соответственно, в мг/м<sup>2</sup>. У мартышек эти дозы в 0,9 и 3,5 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлоротиазида, соответственно, в мг/м<sup>2</sup>. (расчеты предполагают пероральную дозу валсартана 320 мг/день в сочетании с гидрохлоротиазидом 25 мг/день и пациента с массой тела 60 кг).

У мартышек наблюдались повреждения слизистой оболочки желудка (от 30 + 9 мг/кг/сут). Применение комбинации также приводило к гиперплазии афферентных атериол в почках (от 600 + 188 мг/кг/день у крыс и от 30 + 9 мг/кг/день у мартышек). Для мартышек эти дозы в 0,9 и 3,5 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлоротиазида, соответственно, в мг/м<sup>2</sup>. У крыс эти дозы в 18 и 73 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлоротиазида, соответственно, в мг/м<sup>2</sup>. (расчеты предполагают пероральную дозу валсартана 320 мг/день в сочетании с гидрохлоротиазидом 25 мг/день и пациента с массой тела 60 кг).

Вышеупомянутые эффекты, по-видимому, обусловлены фармакологическими эффектами высоких доз валсартана (блокада ингибирования высвобождения ренина, индуцированного ангиотензином II, со стимуляцией ренин-продуцирующих клеток), а также возникают при применении ингибиторов АПФ. Эти результаты, по-видимому, не имеют отношения к применению терапевтических доз валсартана у людей.

Комбинации валсартана и гидрохлоротиазида не тестировали на мутагенность, хромосомные нарушения или канцерогенность, поскольку нет доказательств взаимодействия между двумя веществами. Однако эти тесты проводились отдельно с валсартаном и гидрохлоротиазидом и не дали никаких доказательств мутагенности, хромосомных нарушений или канцерогенности для валсартана, а также мутагенности или хромосомных нарушений для гидрохлоротиазида. Некоторые экспериментальные модели

предоставили двусмысленные доказательства  
гидрохлоротиазида.

канцерогенной активности

У крыс дозы, токсичные для материнского организма (600 мг/кг/день) в течение последних дней беременности и лактации приводили к снижению выживаемости, снижению веса и замедлению развития (отслоение ушной раковины и открытие слухового прохода) у потомства (см. раздел 4.6). Эти дозы у крыс (600 мг/кг/день) приблизительно в 18 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу человека в мг/м<sup>2</sup> (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/день для пациента с массой тела 60 кг). Аналогичные результаты были получены при применении валсартана/гидрохлоротиазида у крыс и кроликов. В исследованиях развития эмбриона и плода (сегмент II) с валсартаном/гидрохлоротиазидом на крысах и кроликах не было доказательств тератогенности; однако наблюдалась фетотоксичность, связанная с материнской токсичностью.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

*Ядро таблетки:*

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К 25

Натрия кроскармеллоза

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

*Пленочная оболочка:*

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид, Е 171

Железа оксид красный, Е 172

Макрогол 4000

### 6.2 Несовместимость

Не применимо

### 6.3 Срок годности

5 лет

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света и влаги.

### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ пленки алюминиевой фольги. 1, 2, блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере ПВХ/ПЭ/ПВДХ пленки алюминиевой фольги. 2, 4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

7386 - 2019



**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**6.7 Условия отпуска**

По рецепту врача.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

**Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь**

Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.