

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ВАЛСАРТАН САНДОЗ ПЛЮС
(VALSARTAN SANDOZ PLUS)

Состав

Действующее вещество: 1 таблетка содержит 80 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида, или 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида, или 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазида.

вспомогательные вещества:

Валсартан Сандоз Плюс 80 мг/12,5 мг: кремния диоксид коллоидный безводный; кросповидон; гидроксипропилметилцеллюлоза; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая; полиэтиленгликоль; тальк; титана диоксид (Е 171); железа оксид красный (Е 172); железа оксид желтый (Е 172);

Валсартан Сандоз Плюс 160 мг/12,5 мг: кремния диоксид коллоидный безводный; кросповидон; гидроксипропилметилцеллюлоза; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая; полиэтиленгликоль; тальк; титана диоксид (Е 171); железа оксид красный (Е 172);

Валсартан Сандоз Плюс 160 мг/25 мг: кремния диоксид коллоидный безводный; кросповидон; гидроксипропилметилцеллюлоза; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая; полиэтиленгликоль; тальк; титана диоксид (Е 171); железа оксид красный (Е 172); железа оксид желтый (Е 172); железа оксид черный (Е172).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики. Код ATC C09D A03.

Клинические характеристики.**Показания.**

Артериальная гипертензия.

Валсартан Сандоз Плюс показан для лечения артериальной гипертензии у пациентов, давление крови которых не контролируется монотерапией.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов Валсартана Сандоз Плюс.
- Беременность, лактация.
- Тяжелые нарушения функции печени, цирроз печени и холестаз.
- Анурия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл / мин).
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.
- Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана, или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или умеренной/ тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Способ применения и дозы.

Рекомендуемая доза Валсартана Сандоз Плюс - 1 таблетка в день. В зависимости от клинических показателей, может быть назначена дозировка 80 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида или 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида, или 320 мг

валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида. При необходимости может быть назначено 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазида или 320 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазида. В случае клинической необходимости, у пациентов, давление крови которых не контролируется монотерапией валсартаном или гидрохлортиазидом, возможен переход к комбинированной терапии. С целью снижения риска гипотензии и других побочных эффектов рекомендовано титрование дозы отдельных компонентов, в том числе для повышения дозировки. Дозировка может быть увеличена после 1 – 2 недель лечения до максимальной 320 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазида один раз в день, по мере необходимости, для контроля артериального давления.

Максимальная суточная доза составляет 320 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазида. У большинства пациентов максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 2 – 4 недель. Однако, для некоторых пациентов, может потребоваться 4 – 8 недель лечения. Это должно быть учтено при титровании дозы.

Валсартан Сандоз Плюс не рекомендуется в качестве начальной терапии у пациентов с дефицитом объема циркулирующей крови.

Препарат Валсартан Сандоз Плюс можно принимать независимо от приема пищи. Таблетку следует запивать небольшим количеством воды.

У пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг. Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Побочные реакции.

Нижеприведенные побочные реакции классифицированы по органам, системам и частоте возникновения. Классификация частоты возникновения побочных реакций: очень часто (\geq 1/10); часто ($> 1/100 \leq 1/10$), нечасто ($> 1/1000 \leq 1/100$), редко ($> 1/10000 \leq 1/1000$), очень редко (< 1/10000), включая одиночные сообщения, сообщения с неизвестной частотой (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных). Для каждой частоты в группе побочные реакции расположены в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения обмена веществ Нечасто	Дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы Нечасто Очень редко Частота неизвестна	Парестезия Головокружение Обморок
Нарушения со стороны органов зрения Нечасто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органов слуха Нечасто	Шум в ушах
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Нечасто	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы Нечасто Частота неизвестна	Кашель Некардиогенный отек легких
Гастроинтестинальные нарушения Очень редко	Диарея

Нарушения со стороны костно-мышечной системы Нечасто Очень редко	Миалгия Артрапгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы Частота неизвестна	Ухудшение почечной функции
Общие нарушения Нечасто	Утомляемость
Влияние на лабораторные показатели Частота неизвестна	Повышение уровня в сыворотке мочевой кислоты, креатинина, билирубина, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение содержания азота в мочевине крови, нейтропения

Следующие побочные явления отмечали в клинических испытаниях у пациентов, страдающих гипертензией, независимо от причинно-следственной связи с изучаемым препаратом: абдоминальная боль, боль в верхней части живота, чувство тревоги, артрит, астения, боль в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость во рту, носовое кровотечение, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипоэстезия, грипп, бессонница, судороги мышц, растяжение связок, растяжение мышц, заложенность носа, ринофарингит, тошнота, боль в шее, отек, периферический отек, средний отит, боль в конечностях, учащенное сердцебиение, фаринголарингиальная боль, поллакиурия, повышение температуры, застойные явления в околоносовых пазухах, синусит, сонливость, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нечеткость зрения.

Дополнительная информация относительно компонентов.

Валсартан Сандоз Плюс может вызывать побочные реакции, ранее отмеченные для одного из индивидуальных компонентов, даже если такие реакции не наблюдались в клинических испытаниях и в ходе постмаркетинговых исследований.

Валсартан.

Побочные эффекты, полученные в результате постмаркетинговых и лабораторных исследованиях, которые невозможно классифицировать по частоте: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь, увеличение концентрации калия в сыворотке крови, гипонатриемия, васкулит, повышение уровня функции печени, ангионевротический отек, сыпь, буллезный дерматит, зуд, ухудшение почечной функции.

Нечасто: вертиго, абдоминальная боль.

Следующие дополнительные побочные явления отмечали в клинических испытаниях у пациентов, страдающих гипертензией, независимо от причинно-следственной связи с изучаемым препаратом: артрапгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отек, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Гидрохлортиазид.

Очень часто: увеличение липидов крови (как правило, при приеме в высоких дозах).

Часто: гипомагниемия, гиперурикемия, крапивница и другие формы сыпи, уменьшение аппетита, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, выраженность которой возрастает при употреблении алкоголя, применении средств для наркоза или седативных средств, импотенция.

Редко: гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение состояния больных диабетом, реакции фоточувствительности, дискомфорт в области ЖКТ, запор и диарея, холестаз или желтуха, аритмия, головная боль, головокружение, расстройства сна, депрессия, парестезия, нарушения зрения (преимущественно на первых неделях лечения), тромбоцитопения, иногда с пурпурой.

Очень редкие: гипохлоремический алкалоз, некротический васкулит и токсический эпидермальный некроз, кожные реакции, напоминающие системную красную волчанку, обострение кожных проявлений системной красной волчанки, панкреатит, лейкопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, реакции гиперчувствительности – нарушения со стороны дыхательной системы, включая пневмонию и отек легких.

Частота неизвестна: мультиформная эритема, острые закрытоугольная глаукома, апластическая анемия, острые почечная недостаточность, нарушение почечной функции, повышение температуры, астения, мышечные спазмы.

Передозировка. Передозировка валсартаном может вызвать выраженную гипотензию, которая, в свою очередь, может привести к угнетению сознания, развитию сердечной недостаточности и / или гиповолемическому шоку.

При передозировке гидрохлортиазидом могут возникнуть следующие признаки и симптомы: тошнота, сонливость, гиповолемия, нарушение баланса электролитов, и как следствие, аритмия и мышечные спазмы.

Терапевтические мероприятия зависят от давности приема избыточной дозы, а также вида и тяжести симптомов, при этом первоочередным мероприятием является нормализация гемодинамики. При передозировке в зависимости от времени, прошедшего после приема препарата, принимаемые меры должны включать стимуляцию рвоты, промывание желудка и/или прием активированного угля.

При гипотензии следует уложить пациента в горизонтальное положение и безотлагательно обеспечить восстановление водно-солевого баланса путем введения изотонического солевого раствора.

Валсартан нельзя вывести из организма с помощью гемодиализа вследствие его связывания с белками плазмы, но для выведения из организма гидрохлортиазида гемодиализ эффективен.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Прием антагонистов рецепторов ангиотензина II не рекомендуется в течение первого триместра беременности и противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. Эпидемиологические данные показали повышенный риск тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Подобный риск может существовать также при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II. У пациенток, планирующих беременность, в случае необходимости должно быть назначено альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Когда беременность обнаружена, лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II должно быть немедленно прекращено и, при необходимости, должно быть назначено альтернативное лечение.

Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместрах оказывает фетотоксичность (снижение функций почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если женщина принимала антагонисты рецепторов ангиотензина II во втором триместре беременности, необходим УЗИ контроль функции почек и черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны внимательно наблюдаться из-за возможной артериальной гипотензии.

Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко. Гидрохлортиазид проникает через плаценту, а также выделяется с грудным молоком. Поэтому не рекомендуется принимать Валсартан Сандоз Плюс материам, кормящим грудью.

Дети.

Безопасность и эффективность применения Валсартана Сандоз Плюс у детей не установлены.

Меры предосторожности.

Изменение баланса электролитов. Следует соблюдать осторожность при совместном применении Валсартана Сандоз Плюс с солями калия, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или с другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия (например, гепарин). Сообщалось о случаях гипокалиемии при лечении тиазидными диуретиками. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Лечение тиазидными диуретиками часто связано с возникновением гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды усиливают выведение магния с мочой, что в результате может привести к гипомагниемии.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и / или объема циркулирующей крови (ОЦК). У пациентов с тяжелой степенью дефицита натрия и / или объема циркулирующей крови в организме, например, у получающих высокие дозы диуретиков, в отдельных случаях после начала терапии Валсартаном Сандоз Плюс может наблюдаться симптоматическая гипотензия. Поэтому перед началом терапии данным препаратом следует провести коррекцию содержания в организме натрия и / или объема циркулирующей крови.

При гипотензии пациента следует уложить в горизонтальное положение и, если необходимо, провести внутривенную инфузию солевого раствора. Лечение можно продолжать сразу же после стабилизации артериального давления.

Стеноз почечной артерии. Валсартан Сандоз Плюс не следует применять для лечения артериальной гипертензии у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или односторонним стенозом артерии единственной почки, т.к. уровни мочевины крови и креатинина в сыворотке у этих пациентов могут увеличиваться.

Нарушение функции почек. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Валсартан Сандоз Плюс следует принимать с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), из-за содержания гидрохлортиазида в составе препарата. Тиазидные диуретики могут ускорить развитие азотемии у пациентов с хронической болезнью почек. Они неэффективны в качестве монотерапии при тяжелой почечной недостаточности, но могут быть полезны при использовании с должной осторожностью совместно с петлевыми диуретиками, даже у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.

Информация о применении препарата Валсартан Сандоз Плюс у пациентов с трансплантацией почки отсутствует.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг. Максимальная доза у этих пациентов составляет одна таблетка 80 мг/12,5 мг (80 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида). Валсартан Сандоз Плюс следует принимать с

особой осторожностью пациентам с билиарной обструкцией и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Ангионевротический отек.

Сообщалось о случаях ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, получавших валсартан; у некоторых из этих пациентов ранее развивался отек Квинке при приеме других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Следует немедленно прекратить прием Валсартана Сандоз пациентам, у которых развился ангионевротический отек, и препарат не должен назначаться снова.

Системная красная волчанка. Сообщалось, что тиазидные диуретики усиливают или активируют проявления системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения. Тиазидные диуретики могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровни холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Общие нарушения

Реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазиду наиболее распространены у пациентов с аллергией или астмой.

Острая закрытоугольная глаукома

В результате приема гидрохлортиазида может возникнуть острая временная потеря зрения и острая закрытоугольная глаукома. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергия на сульфонамиды или пенициллины.

Сердечная недостаточность/Постинфарктное состояние.

Как следствие угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), у лиц с повышенной чувствительностью могут наблюдаться нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лечение ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина могло стать причиной олигурии и/или прогрессирующей азотемии, острой почечной недостаточности (редко) и/или летального исхода. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или в постинфарктном состоянии всегда должна включать мониторинг функции почек.

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая кардиомиопатия.

Как и при применении других вазодилататоров следует соблюдать особую осторожность у пациентов с аортальным или митральным стенозом, а также гипертрофической кардиомиопатией.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Следует избегать совместного применения антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана, с ингибиторами АПФ или алискиреном, особенно у пациентов с диабетической нефропатией. В отдельных случаях, когда совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается сохранение симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Исследований по оценке влияния препарата Валсартан Сандоз Плюс на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводилось. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения или слабости. Как и при назначении других

антигипертензивных средств, необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работе с движущимися механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Антигипертензивный эффект препарата может усиливаться при одновременном приеме с другими антигипертензивными препаратами. Требуется осторожность и контроль уровня калия в сыворотке крови при применении данного препарата с солями калия, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или с другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (гепарин и др.).

При одновременном назначении НПВС и антагонистов ангиотензина II может произойти ослабление антигипертензивного эффекта. Кроме того, у пациентов пожилого возраста, истощенных (включая тех, кто находится на лечении диуретиками), или с нарушениями функции почек, одновременный прием антагонистов ангиотензина II и НПВС может привести к повышенному риску ухудшения функции почек. Таким образом, рекомендуется контроль функции почек, при инициации или внесении изменений в терапию пациентов валсартаном, одновременно принимающих НПВС.

Одновременный прием ингибиторов переноса (рифампин, циклоспорин) или эффлюксных транспортеров (ритонавир) может усиливать действие валсартана.

Не было отмечено клинически значимых взаимодействий при проведении монотерапии валсартаном на фоне приема следующих препаратов: циметидин, варфарин, фurosемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и проявлении токсичности при сопутствующем приеме препаратов лития с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II и тиазидами. Поскольку тиазиды снижают почечный клиренс лития, можно предположить увеличение риска токсичности лития при применении Валсартана Сандоз Плюс. Рекомендуется тщательный контроль концентрации лития в сыворотке крови при их одновременном применении.

Благодаря тиазидному компоненту, входящему в состав Валсартана Сандоз Плюс, возможно следующее лекарственное взаимодействие: тиазиды потенцируют действие производных куаре.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (например, производных салициловой кислоты, индометацина) может ослабить диуретическую и антигипертензивную активность тиазидного диуретика, входящего в состав Валсартана Сандоз Плюс. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Гипокалиемический эффект диуретиков могут повысить калийуретические диуретики, кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты. При совместном приеме препаратов наперстянки и тиазидных диуретиков возрастает вероятность развития аритмии, поскольку тиазидные диуретики могут вызывать гипокалиемию и гипомагниемию.

Из-за риска развития гипокалиемии, гидрохлортиазид следует применять с осторожностью с препаратами, которые могут вызвать аритмию типа «пирамид»: класс Ia антиаритмических препаратов (напр., хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), класс III антиаритмических препаратов (напр., амиодарон, сotalол), некоторые антипсихотические препараты (напр., тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, сульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол), другие средства (напр., бепридил, цизаприд, эритромицин внутривенно, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенно).

Может возникать необходимость коррекции дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств.

Параллельное назначение тиазидных диуретиков может увеличить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу, повысить риск возникновения побочных реакций, обусловленных амантадином, увеличить гипергликемическое действие диазоксида, а также уменьшить выведение почками цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

Биодоступность тиазидных диуретиков могут повышать антихолинергические средства (например, атропин, бипериден), очевидно, вследствие снижения перистальтики желудка и кишечника и скорости опорожнения желудка.

Имеются сообщения о случаях гемолитической анемии, которая имела место при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Всасывание тиазидных диуретиков замедляет колестирамин.

В результате одновременного применения тиазидных диуретиков и витамина D или солей кальция возможно повышение концентрации кальция в сыворотке крови.

Необходим мониторинг электролитного баланса сыворотки крови при совместном применении с лекарственными средствами, вызывающими гипонатриемию (например, антидепрессанты, антипсихотические средства, противоэпилептические средства).

При одновременном применении с циклоспоринами повышается риск возникновения гиперурикемии и осложнений типа подагры.

Одновременный прием тиазидных диуретиков с алкоголем, барбитуратами или наркотиками может приводить к развитию ортостатической гипотензии.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) антагонистами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана, с другими веществами, действующими на РАС связано с увеличением количества случаев гипотензий, гиперкалиемий, и изменений в функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется контролировать артериальное давление, функцию почек и уровень электролитов у пациентов, применяющих Валсартан Сандоз Плюс и другие вещества, влияющие на РАС.

На основе имеющихся данных, двойная блокада РАС с применением ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией. Противопоказано одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$).

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) является ангиотензин II, образованный из ангиотензина I при участии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включая как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции кровяного давления. Являясь мощным сосудосуживающим веществом, ангиотензин II вызывает прямое вазопрессорное действие. Кроме того, он способствует задержке натрия и стимулирует секрецию альдостерона.

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенным для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT₁, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT₁-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT₂-рецепторы, что уравновешивает эффект AT₁-рецепторов. Валсартан не

имеет какой-либо частичной активности агониста в отношении АТ₁-рецепторов и обладает гораздо большим (примерно в 20 000 раз) сродством к АТ₁-рецепторам, чем к АТ₂-рецепторам.

Валсартан не угнетает АПФ, известный также под названием кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Не наблюдается никаких побочных эффектов, обусловленных брадикинином. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивался с ингибитором АПФ, частота случаев сухого кашля была значительно меньше ($p < 0,05$) у пациентов, лечившихся валсартаном, чем у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ (2,6% по сравнению с 7,9%, соответственно). У пациентов, ранее лечившихся ингибитором АПФ, развивался сухой кашель; при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком – в 19,0% случаев, в то время как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ($p < 0,05$). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Назначение препарата пациентам с гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после назначения внутрь разовой дозы препарата начало антигипертензивного действия отмечается в пределах 2-х часов, а максимальное снижение артериального давления достигается в пределах 4-6 часов. Антигипертензивный эффект валсартана сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При условии регулярного приема препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация валсартана с гидрохлортиазидом эффективно снижает артериальное давление.

Точной приложения действия тиазидных диуретиков является корковый отдел дистальных почечных канальцев, где расположены рецепторы, обладающие высокой чувствительностью к действию диуретиков, и где происходит подавление транспорта ионов Na и Cl. Механизм действия тиазидов связан с подавлением насоса Na⁺ Cl⁻, что, очевидно, происходит за счет конкуренции за место транспорта Cl⁻. Вследствие этого, выведение ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия и, следовательно, снижение концентрации калия в сыворотке. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, поэтому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшает потерю калия, связанную с применением тиазидного диуретика.

Фармакокинетика.

Валсартан. После приема препарата внутрь натощак максимальная концентрация валсартана в плазме достигается через 2-4 часа. Средняя величина биодоступности препарата составляет 23%. При назначении валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48%, хотя, начиная примерно с 8 часов после приема препарата, концентрация в плазме как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей одинаковы. Уменьшение площади под кривой AUC, однако, не сопровождается значительным снижением терапевтического эффекта.

При приеме препарата один раз в день кумуляция незначительная. Концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковы. Валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97 %), преимущественно с альбумином. Объем распределения в период равновесного состояния низкий (около 17 л). После

внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% от общего клиренса). Период полураспада составляет 6 часов. Количество валсартана, выводимого с калом, составляет 83% (от величины принятой внутрь дозы), примерно 13% выводится с мочой, преимущественно в неизмененном виде.

Гидрохлортиазид. Всасывание гидрохлортиазида после приема внутрь происходит быстро (t_{max} - примерно 2 часа). Фармакокинетика препарата в фазах распределения и выведения описывается биэкспоненциальной нисходящей кривой; период полувыведения конечной фазы составляет 6-15 час. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина площади под кривой AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. При повторных назначениях фармакокинетика гидрохлортиазида не изменяется; при назначении один раз в сутки кумуляция незначительна.

Абсолютная биодоступность гидрохлортиазида при приеме внутрь составляет 60-80%. Выведение происходит с мочой: более 95% дозы - в неизмененном виде и около 4% - в виде гидролизата - 2-амино-4-хлоро-*t*-бензенедисульфонамида. При одновременном приеме гидрохлортиазида с пищей отмечалось как повышение, так и снижение его системной биодоступности по сравнению с соответствующим показателем при приеме натощак. Диапазон этих изменений незначителен и не имеет клинической значимости.

Валсартан/гидрохлортиазид. При одновременном приеме с валсартаном системная биодоступность гидрохлортиазида уменьшается примерно на 30%. Одновременное назначение гидрохлортиазида не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Однако это взаимодействие не влияет на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлортиазида. В контролируемых клинических исследованиях был выявлен отчетливый антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пожилые пациенты. У некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста, однако оно не было клинически значимым. Ограниченные данные позволяют предположить, что у пациентов пожилого возраста как здоровых, так и страдающих артериальной гипертензией, системный клиренс гидрохлортиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции почек. Пациентам с клиренсом креатинина 30-70 мл/мин коррекция дозы не требуется. Нет данных о применении Валсартана Сандоз Плюс у пациентов с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы и не выводится при гемодиализе; гидрохлортиазид, напротив, выводится из организма при гемодиализе.

Выведение гидрохлортиазида почками происходит путем пассивной фильтрации и активной секреции в просвет почечных канальцев. Состояние функции почек играет большую роль в фармакокинетике гидрохлортиазида, так как этот препарат выводится только почками.

Нарушение функции печени. Системное влияние валсартана у пациентов со слабо выраженным и умеренно выраженным нарушением функции печени было в два раза больше, чем у здоровых добровольцев. Данных по применению валсартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени в настоящее время нет.

Заболевания печени существенно не влияют на фармакокинетику гидрохлортиазида и поэтому снижение его дозы не требуется.

Валсартан Сандоз Плюс - текст инструкции (одновременно листка-вкладыша)

BY

Описание:

Валсартан Сандоз Плюс 80 мг/12,5 мг: светло-оранжевые овальные таблетки, слегка выпуклые, с надписями (тиснениями) "HGH" с одной стороны и "CG" с другой стороны;

Валсартан Сандоз Плюс 160 мг/12,5 мг: темно-красные овальные таблетки, слегка выпуклые, с надписями (тиснениями) "HHN" с одной стороны и "CG" с другой стороны;

Валсартан Сандоз Плюс 160 мг/25 мг: коричнево-оранжевые овальные таблетки, слегка выпуклые, с надписями (тиснениями) "HXH" с одной стороны и "NVR" с другой стороны.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°C, предохранять от воздействия влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 14 или 28 таблеток, покрытых оболочкой в упаковке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Новартис Фарма С.п.А, Италия.

Местонахождение. Виа Провинциале Скито 131, 80058, г. Торре Аннунициата (провинции Неаполь), Италия.