

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Валсартан, 160 мг/12,5 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: валсартан/гидрохлортиазид

Каждая таблетка содержит: 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазид.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель желтый «Солнечный закат» (E110).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой красно-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

Лекарственный препарат Ко-Валсартан показан для пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля артериального давления при монотерапии валсартаном или гидрохлортиазидом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Ко-Валсартан – 1 таблетка в сутки. Рекомендуется титрование дозы отдельных компонентов. В каждом конкретном случае необходимо контролировать титрование с повышением дозы индивидуальных компонентов с целью снижения риска развития гипотензии и иных нежелательных явлений. 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 гидрохлортиазидом, при соблюдении рекомендованной последовательности титрования доз индивидуальных компонентов.

Клинический ответ на препарат Ко-Валсартан должен оцениваться после начала терапии. Если артериальное давление остается неконтролируемым, то доза может быть увеличена путем увеличения доз отдельных компонентов до максимальной дозы 320 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазид.

Антигипертензивный эффект достигается в течение 2 недель.

У большинства пациентов максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель. Однако, для некоторых пациентов может потребоваться 4-8 недель лечения. Это должно быть учтено при титровании дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации – СКФ ≥ 30 мл/мин). Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) и анурией, поскольку он содержит гидрохлортиазид (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг (см. раздел 4.4). Не требуется изменение дозы гидрохлортиазида у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, билиарным циррозом печени и пациентам с холестазом, поскольку он содержит валсартан (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы препарата Ко-Валсартан.

Дети и подростки

Препарат Ко-Валсартан не рекомендуется применять детям младше 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Способ применения

Для приема внутрь.

Лекарственный препарат можно принимать независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к валсартану, гидрохлортиазиду, сульфонидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и кормление грудью (см. разделы 4.4, 4.6);
- тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени и холестаз;
- анурия, тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены);
- одновременное применение препарата Ко-Валсартан или алискиренсодержащих лекарственных препаратов противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Изменения баланса электролитов

Валсартан

Не рекомендуется одновременное назначение валсартана с препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками или иными препаратами, которые могут повышать концентрацию калия в сыворотке крови (гепарин и др.). Необходим соответствующий мониторинг уровня калия.

Гидрохлортиазид

Сообщалось о случаях развития гипокалиемии во время лечения тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид. Рекомендуется частый мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Лечение тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид, может быть связано с возникновением гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды, включая гидрохлортиазид, усиливают выведение магния с мочой, что может приводить к развитию гипомagneмией. Тиазиды снижают экскрецию кальция с мочой, что может привести к развитию гиперкальциемии.

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

Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Пациентам, принимающим тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, следует обследоваться на наличие клинических признаков нарушения баланса электролитов и жидкости.

У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или жидкости, принимающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале терапии лекарственным препаратом Ко-Валсартан может возникнуть симптоматическая гипотензия. Перед началом лечения препаратом Ко-Валсартан следует провести коррекцию дефицита натрия и/или жидкости в организме.

Пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или другими состояниями, сопровождающимися стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

У пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) может сопровождаться развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, и, в редких случаях, острой почечной недостаточности и/или летальным исходом. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или постинфарктным состоянием всегда должна включать оценку функции почек. Применение препарата у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью не изучалось.

Поэтому нельзя исключать, что ингибирование РААС препаратом Ко-Валсартан также может приводить к нарушению функции почек. Не следует применять Ко-Валсартан у данной группы пациентов.

Стеноз почечной артерии

Ко-Валсартан не следует применять для лечения артериальной гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, т.к. возможно повышение концентрации мочевины в крови и концентрации креатинина в сыворотке крови у данной группы пациентов.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует применять препарат Ко-Валсартан, поскольку их ренин-ангиотензиновая система не активирована.

Стеноз аортального или митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и для других вазодилататоров, при применении препарата Ко-Валсартан пациентам с аортальным или митральным стенозом либо гипертрофической обструктивной кардиомиопатией следует соблюдать особую осторожность.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) не требуется коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2). Рекомендуются периодический мониторинг сывороточной концентрации калия, креатинина и мочевой кислоты у пациентов с нарушением функции почек, принимающих Ко-Валсартан.

Трансплантация почек

В настоящее время отсутствуют данные о безопасности применения препарата Ко-Валсартан у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени без холестаза препарат Ко-Валсартан следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2). Тиазидные диуретики следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку незначительные изменения жидкости и электролитного дисбаланса могут спровоцировать развитие печеночной комы.

Ангионевротический отек в анамнезе

Сообщалось о случаях развития ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовой щели, приводящего к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, принимавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе случай развития ангионевротического отека после приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. В случае развития ангионевротического отека пациентам следует немедленно прекратить прием Ко-Валсартана, повторное назначение препарата не допускается (см. раздел 4.8).

Системная красная волчанка

Сообщалось, что тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, вызывают обострение или активируют проявления системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе и повышение концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке. Пациентам с диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов.

Тиазиды могут снижать выведение ионов кальция с мочой и вызывать временное и незначительное повышение сывороточной концентрации кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть симптомом скрытого гиперпаратиреоза. Следует прекратить лечение тиазидными диуретиками перед проведением исследования по оценке функции паращитовидных желез.

Фоточувствительность

При приеме тиазидных диуретиков сообщалось о случаях возникновения реакций фоточувствительности (см. раздел 4.8). В случае развития реакции фоточувствительности рекомендуется прекратить лечение препаратом Ко-Валсартан. При необходимости повторного приема диуретиков рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнечных лучей и УФ-излучения.

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 немедленно прекращена и, в случае необходимости, назначено альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Общие нарушения

Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II. Реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазиду наиболее распространены у пациентов с аллергией или астмой.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид, являясь производным сульфонида, может вызвать идиосинкратическую реакцию, которая может привести к развитию хориоидального выпота с дефектом зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают резкое начало снижения остроты зрения или боли в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала лечения. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. Первичная терапия заключается в том, чтобы как можно быстрее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфонида или пенициллин в анамнезе.

Двойная блокада 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.

Не следует применять комбинацию ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

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 кумулятивных доз гидрохлортиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может выступать в качестве возможного механизма 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 - о необходимости применения адекватной защиты кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотр необходимости применения гидрохлортиазида (см. раздел 4.8).

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после приема гидрохлортиазида. Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлортиазида. В начале симптомы включают одышку, лихорадку,

ухудшение состояния легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлортиазида.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Ко-Валсартан содержит краситель желтый «Солнечный закат» (E110), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с валсартаном и гидрохлортиазидом

Одновременное применение не рекомендуется

Литий

Сообщалось об обратимом повышении сывороточной концентрации лития и повышении токсичности при одновременном применении с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II и тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид. Поскольку тиазиды снижают почечный клиренс лития, риск токсичности лития, по-видимому, может еще больше возрасти при приеме препарата Ко-Валсартан. В случае если одновременный прием данных препаратов необходим, рекомендуется тщательный мониторинг сывороточной концентрации лития.

Одновременное применение, требующее осторожности

Другие антигипертензивные препараты

Ко-Валсартан может усиливать действие других антигипертензивных препаратов (таких как гуанетидин, метилдопа, вазодилататоры, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и прямые ингибиторы ренина).

Прессорные амины (например, адреналин, норадреналин)

Возможно ослабление терапевтического ответа на симпатомиметики. Клиническое значение этого эффекта неизвестно и не является основанием для прерывания лечения.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки) и другие неселективные НПВП

НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и гидрохлортиазида при одновременном применении. Кроме того, наблюдается повышение риска ухудшения функции почек и увеличения концентрации калия в сыворотке. Таким образом, рекомендуется мониторинг функции почек в начале лечения и адекватная гидратация пациента.

Взаимодействия, связанные с валсартаном

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада 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).

Одновременное применение не рекомендуется

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и заменители соли, содержащие калий, и другие вещества, повышающие уровень калия

Если одновременное применение валсартана с препаратом, влияющим на концентрацию калия, признано необходимым, рекомендуется мониторинг концентрации калия в плазме крови.

Транспортеры

Данные *in vitro* показывают, что валсартан является субстратом для транспортеров печеночного захвата OATP1B1/OATP1B3 и печеночного эффлюксного транспортера MRP2. Одновременное применение с ингибиторами транспортеров захвата (таких как, рифампин, циклоспорин) или эффлюксного транспортера (таких как, ритонавир) может увеличивать системную экспозицию валсартана. Особенные меры предосторожности должны предприниматься в начале или в конце совместной терапии указанными лекарственными препаратами.

Отсутствие взаимодействия

В исследованиях лекарственного взаимодействия с валсартаном не было обнаружено клинически значимых взаимодействий со следующими веществами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлортиазидом, амлодипином, глибенкламидом. Дигоксин и индометацин могут взаимодействовать с гидрохлортиазидом как компонентом препарата Ко-Валсартан (см. взаимодействия, связанные с гидрохлортиазидом).

Взаимодействия, связанные с гидрохлортиазидом

Одновременное применение, требующее осторожности

Препараты, влияющие на уровень калия в крови

Гипокалиемический эффект гидрохлортиазида может усиливаться при одновременном приеме других калийуретических диуретиков, кортикостероидов, слабительных, адренокортикотропного гормона, амфотерицина, карбенексолона, пенициллина G, салициловой кислоты и салицилатов).

При необходимости одновременного применения с комбинацией гидрохлортиазид-валсартан рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, вызывающие сердечные аритмии типа «пируэт»

Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, вызывающих сердечные аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes), в частности, антиаритмических препаратов класса Ia и III и некоторых антипсихотических препаратов.

Лекарственные препараты, влияющие на уровень натрия в крови

Гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами, такими как антидепрессанты, антипсихотические и противосудорожные препараты. Рекомендуется соблюдать осторожность при долгосрочном применении этих лекарственных препаратов.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия или гипомагниемия, вызванные приемом тиазидов, могут возникать как нежелательные явления, способствующие возникновению сердечных аритмий на фоне приема сердечных гликозидов (см. раздел 4.4).

Соли кальция и витамин D

Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с витамином D или солями кальция может привести к повышению концентрации 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 препараты (пероральные сахароснижающие средства и инсулин)

Тиазиды могут оказывать влияние на толерантность к глюкозе. При применении тиазидных диуретиков может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов.

Следует соблюдать осторожность при применении метформина вследствие риска развития лактатацидоза, вызванного возможной функциональной почечной недостаточностью на фоне приема гидрохлортиазида.

Бета-блокаторы и диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлортиазида, с бета-адреноблокаторами может увеличивать риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксид.

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

Может потребоваться коррекция дозы препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлортиазид способен повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке. Может возникнуть необходимость повышения дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, может повысить частоту развития реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические препараты и другие лекарственные препараты, влияющие на моторику желудка

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

Амантадин

Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут повышать риск развития нежелательных явлений, вызванных амантадином.

Ионообменные смолы

Абсорбция тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, снижается в присутствии колестирамина и колестипола. Это может привести к субтерапевтическому эффекту тиазидных диуретиков. Однако, прием гидрохлортиазида по крайней мере за 4 часа до или через 4–6 часов после приема ионообменных смол потенциально может минимизировать взаимодействие.

Цитотоксические средства

Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов (циклофосфамид, метотрексат) и потенцировать их миелосупрессивное действие.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Тиазиды, включая гидрохлортиазид, потенцируют действие релаксантов скелетной мускулатуры, таких как производные кураре.

Циклоспорин

Одновременное применение с циклоспорином может повышать риск развития гиперурикемии и подагроподобных осложнений.

Алкоголь, барбитураты и наркотические средства

Совместное применение тиазидных диуретиков с веществами, также обладающими снижающим артериальное давление действием (например, за счет снижения симпатической деятельности центральной нервной системы или прямого вазодилатирующего действия) может провоцировать ортостатическую гипотензию.

Метилдопа

Сообщалось об отдельных случаях развития гемолитической анемии у пациентов, одновременно принимавших гидрохлортиазид и метилдопу.

Йодсодержащие контрастные вещества

В случае дегидратации, вызванной применением тиазидных диуретиков, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих препаратов. Пациентам требуется регидратация перед применением таких препаратов.

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 во втором и третьем триместре беременности (см. раздел 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно повышенного риска тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в первом триместре 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. Пациенткам, планирующим беременность, в случае необходимости, должно быть назначено альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности для применения во время беременности. При наступлении беременности прием АРА II должен быть прекращен незамедлительно и, при необходимости, назначена альтернативная антигипертензивная терапия.

Известно, что прием АРА II во втором и третьем триместрах вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если женщина принимала АРА II во втором триместре беременности, то рекомендуется проводить УЗИ функции почек и черепа плода.

Младенцы, чьи матери принимали АРА II, должны находиться под тщательным врачебным наблюдением в связи с возможной артериальной гипотензией (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида во время беременности, особенно в первом триместре, ограничен. Данные, полученные в испытаниях на животных, недостаточны. Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер. Исходя из механизма

фармакологического действия гидрохлортиазида, при его применении во втором и третьем триместрах беременности возможно нарушение фетоплацентарной перфузии и развитие у плода или новорожденного желтухи, нарушения электролитного баланса и тромбоцитопении.

Кормление грудью

Данные относительно возможности назначения валсартана в период кормления грудью отсутствуют. Гидрохлортиазид проникает в грудное молоко. Поэтому не рекомендуется применять Ко-Валсартан в период грудного вскармливания. Пациенток следует перевести на альтернативную терапию лекарственными препаратами с хорошо изученным профилем безопасности при грудном вскармливании, особенно если ребенок новорожденный или недоношенный.

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

Исследований по оценке влияния препарата Ко-Валсартан 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.

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 гидрохлортиазида 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/гидрохлортиазида.

Нежелательные реакции

По частоте возникновения нежелательные реакции классифицируются следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно определить частоту по имеющимся данным) включая отдельные сообщения. В каждой группе нежелательные реакции располагаются в порядке убывания тяжести.

Таблица 1. Частота нежелательных реакций, вызванных валсартаном/гидрохлортиазидом

Нарушения метаболизма и питания	
Нечасто	Дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень редко	Головокружение
Нечасто	Парестезия
Частота неизвестна	Обморок
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Нечасто	Шум в ушах
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Кашель

Частота неизвестна	Некардиогенный отек легких
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень редко	Диарея
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Нечасто	Миалгия
Очень редко	Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	Нарушение функции почек
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Нечасто	Повышенная утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	
Частота неизвестна	Повышение концентраций мочевой кислоты, креатинина и билирубина в сыворотке, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение содержания в крови азота мочевины, 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 нежелательных реакций, вызванных валсартаном

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Частота неизвестна	Снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Прочие реакции гиперчувствительности/ аллергические реакции, включая сывороточную болезнь
Нарушения метаболизма и питания	
Частота неизвестна	Повышение концентрации калия в сыворотке, гипонатриемия.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сосудов	
Частота неизвестна	Васкулит
Желудочно-кишечные нарушения	
Нечасто	Боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частота неизвестна	Повышение показателей, характеризующих функцию печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Частота неизвестна	Ангioneвротический отек, буллезный дерматит, кожная сыпь, кожный зуд
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
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 препарата Ко-Валсартан. Пациенты, принимавшие тиазидные диуретики в качестве монотерапии, включая гидрохлортиазид, сообщали о следующих нежелательных реакциях:

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

Частота неизвестна	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная, плоскоклеточная карцинома)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Редко	Тромбоцитопения, иногда сопровождаемая пурпурой
Очень редко	Агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, подавление функции костного мозга
Частота неизвестна	Апластическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Очень редко	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Гипокалиемия, повышение уровня липидов в крови (преимущественно при приеме высоких доз препарата)
Часто	Гипонатриемия, гипوماгнемия, гиперурикемия
Редко	Гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение состояния, связанного с обменом веществ, при сахарном диабете
Очень редко	Гипохлоремический алкалоз
Психические нарушения	
Редко	Депрессия, расстройство сна
Нарушения со стороны нервной системы	
Редко	Головная боль, головокружение, парестезия
Нарушения со стороны органа зрения	
Редко	Нарушение зрения
Частота неизвестна	Острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот
Нарушения со стороны сердца	
Редко	Сердечная аритмия
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Постуральная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень редко	Респираторный дистресс-синдром с пневмонитом и отеком легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Снижение аппетита, тошнота, рвота
Редко	Запор, дискомфорт в области ЖКТ, диарея
Очень редко	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Редко	Внутрипеченочный холестаз или желтуха
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	Нарушение функции почек, острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Крапивница и иные виды сыпи
Редко	Фотосенсибилизация
Очень редко	Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчаночно-эритематозоподобные кожные реакции, реактивация кожной красной волчанки
Частота неизвестна	Мультиформная эритема
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Частота неизвестна	Гипертермия, астения
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Частота неизвестна	Мышечный спазм
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	

Часто	Импотенция
-------	------------

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между гидрохлортиазидом и немеланомным раком кожи (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.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка валсартаном может привести к выраженной гипотензии, которая может приводить к угнетению сознания, сосудистому коллапсу и/или шоку. Симптомы 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.

Комбинации антагонистов ангиотензиновых AT1-рецепторов и мочегонных средств.

Код АТХ: C09DA03.

Валсартан/гидрохлортиазид в дозе 160 мг/12,5 мг

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 ≥ 20 мм рт. ст., или ДАД ≥ 10 мм рт. ст.) (50%) по сравнению с приемом гидрохлортиазида 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/гидрохлортиазид 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 > 10 мм рт. ст.) терапию комбинацией валсартан/гидрохлортиазид 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/гидрохлортиазид с их соответствующими компонентами. При сравнении плацебо (1,9/4,1 мм рт. ст.), гидрохлортиазид 12,5 мг (7,3/7,2 мм рт. ст.), гидрохлортиазид 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/гидрохлортиазид 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 > 10 мм рт. ст.) терапию комбинацией валсартан/гидрохлортиазид 160/25 мг (81%) и 160/12,5 мг (76%) по сравнению с плацебо (29%) и соответствующей монотерапией, гидрохлортиазидом 12,5 мг (41%), 25 мг (54%), валсартаном 160 мг (59%).

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

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

Благоприятное воздействие валсартана в комбинации с гидрохлортиазидом на смертность и заболеваемость сердечно-сосудистой системы в настоящее время неизвестно.

Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлортиазидом снижает риск развития сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости.

Валсартан

Валсартан является пероральным селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II. Оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы AT₁. Следствием блокады AT₁-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа AT₂, что предположительно регулирует эффекты AT₁-рецепторов. Валсартан не имеет агонистической активности в отношении AT₁-рецепторов. Его сродство к рецепторам подтипа AT₁ примерно в 20000 раз больше, чем к рецепторам подтипа AT₂. 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 P, 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 пациентов, получавших валсартан по сравнению с пациентами, 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 ингибитор 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. В комбинации с гидрохлортиазидом 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. Исследование VA NEPHRON-D 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 ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было предназначено для выявления преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ 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).

Гидрохлортиазид

Местом действия тиазидных диуретиков преимущественно являются дистальные извитые почечные канальцы. В корковом слое почек расположены рецепторы, обладающие высоким сродством и являющиеся основным местом связывания тиазидных диуретиков, где происходит подавление транспорта NaCl в дистальные извитые канальцы. Механизм действия тиазидов обусловлен ингибированием ко-транспорта Na^+Cl^- , возможно, вследствие конкуренции за места транспорта 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 гидрохлортиазида в виде монотерапии.

Немеланомный рак кожи:

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлортиазидом и немеланомным раком кожи. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного рака, соответствующих 1430833 и 172462 контрольным группам населения, соответственно. Использование высоких доз гидрохлортиазида (кумулятивно $>50\,000$ мг) было связано со скорректированным отношением шансов (ОШ) в 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% ДИ: 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 и воздействием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы были сопоставлены с 63067 контрольными группами населения, используя стратегию выборки с учетом риска. Зависимость кумулятивная доза-ответ была продемонстрирована со скорректированным значением ОШ 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), увеличивающимся до ОШ 3,9 (3,0-4,9) для высокой кумулятивной дозы ($\sim 25\,000$ мг) и ОШ 7,7 (5,7-10,5) для самой высокой кумулятивной дозы ($\sim 100\,000$ мг) (см. также раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Валсартан/гидрохлортиазид

При совместном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлортиазида уменьшается примерно на 30%. Сопутствующее применение гидрохлортиазида со своей стороны, не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Данное взаимодействие не оказывает влияния на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлортиазида, поскольку контролируемые клинические исследования продемонстрировали выраженный антигипертензивный эффект, который превышал эффект каждого из действующих веществ в отдельности, а также эффект плацебо.

Валсартан

Абсорбция

После приема внутрь максимальная концентрация валсартана в плазме достигается через 2-4 часа. Средняя величина биодоступности составляет 23%. При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 40%, а C_{max} – на 50%, хотя, начиная с восьмого часа после приема препарата плазменные концентрации валсартана, принятого натощак и с пищей, одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому препарат можно применять как до, так и после еды.

Распределение

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

Биотрансформация

Валсартан не подвергается интенсивной биотрансформации, только 20% от принятой дозы обнаруживается в виде метаболитов. Гидроксиметаболит является фармакологически неактивным и определяется в плазме в низких концентрациях, составляющих менее 10% от AUC для валсартана.

Элиминация

Валсартан демонстрирует мультиэкспоненциальную кинетику выведения ($t_{1/2\alpha} < 1$ часа и $t_{1/2\beta}$ около 9 часов). Валсартан выводится преимущественно с калом (около 83%) и почками (около 13%), главным образом, в неизменном виде. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/час, а его почечный клиренс составляет 0,62 л/час (около 30% от общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

Гидрохлортиазид

Абсорбция

После приема внутрь гидрохлортиазид быстро абсорбируется (t_{max} составляет около 2 часов). В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC повышается пропорционально дозе.

Влияние пищи на биодоступность гидрохлортиазида не имеет клинического значения. После приема внутрь абсолютная биодоступность гидрохлортиазида составляет 70%.

Распределение

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

Элиминация

Гидрохлортиазид преимущественно выводится в неизменном виде. Период полувыведения составляет 6-15 часов. При приеме один раз в день накопления препарата минимальные и при повторном приеме дозы изменений в кинетике, гидрохлортиазида не происходит. Более 95% абсорбированной дозы выводится в неизменном виде с мочой. Почечный клиренс состоит из пассивной фильтрации и активной секреции в почечные каналы.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выражено по сравнению с более молодыми пациентами, однако это не имеет какой-либо клинической значимости.

Ограниченные данные позволяют предположить, что системный клиренс гидрохлортиазида снижен у пожилых пациентов (как здоровых, так и страдающих артериальной гипертензией), по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

Пациенты с нарушением функции почек

При применении рекомендованной дозы препарата Ко-Валсартан не требуется коррекция дозы пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-70 мл/мин.

Нет данных о применении препарата у пациентов с выраженными нарушениями функции почек (СКФ < 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.

При почечной недостаточности средние значения C_{max} и AUC гидрохлортиазида увеличиваются, а скорость мочевой экскреции снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью, наблюдается трехкратное увеличение AUC гидрохлортиазида. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью наблюдается увеличение AUC гидрохлортиазида в 8 раз. Гидрохлортиазид 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, экспозиция валсартана была приблизительно в 2 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами (см. разделы 4.2 и 4.4).

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Потенциальная токсичность комбинации валсартана и гидрохлортиазида 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/сутки валсартана + 9 мг/кг/сутки гидрохлортиазида у крыс и 10 мг/кг/сутки

валсартана + 3 мг/кг/сутки гидрохлортиазида 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 гидрохлортиазида, соответственно, в мг/м². Для мартышек эти дозы в 0,3 и 1,2 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлортиазида, соответственно, в мг/м². (Расчеты предполагают пероральную дозу валсартана 320 мг/день в сочетании с гидрохлортиазидом 25 мг/день и пациента с массой тела 60 кг).

Высокие дозы комбинации валсартана и гидрохлортиазида привели к снижению параметров эритроцитов (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, от 100 + 31 мг/кг/сутки у крыс и 30 + 9 мг/кг/сутки у мартышек). У крыс эти дозы в 3,0 и 12 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлортиазида, соответственно, в мг/м². У мартышек эти дозы в 0,9 и 3,5 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) валсартана и гидрохлортиазида, соответственно, в мг/м². (Расчеты предполагают пероральную дозу валсартана 320 мг/день в сочетании с гидрохлортиазидом 25 мг/день и пациента с массой тела 60 кг).

У мартышек наблюдались повреждения слизистой оболочки желудка (от 30 + 9 мг/кг/сутки). Применение комбинации также приводило к гиперплазии афферентных артериол 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 гидрохлортиазида, соответственно, в мг/м². У крыс эти дозы в 18 и 73 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу валсартана и гидрохлортиазида, соответственно, для человека (МРДЧ) в мг/м². (Расчеты предполагают пероральную дозу валсартана 320 мг/день в сочетании с гидрохлортиазидом 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 гидрохлортиазида не тестировали на мутагенность, хромосомные нарушения или канцерогенность, поскольку нет доказательств взаимодействия между двумя веществами. Однако эти тесты проводились отдельно с валсартаном и гидрохлортиазидом и не дали никаких доказательств мутагенности, хромосомного разрушения или канцерогенности.

У крыс дозы, токсичные для материнского организма (600 мг/кг/сутки) 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/сутки) приблизительно в 18 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу человека в мг/м² (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/день для пациента с массой тела 60 кг). Аналогичные результаты были получены при применении валсартана/гидрохлортиазида у крыс и кроликов. В исследованиях развития эмбриона и плода (сегмент II) с валсартаном/гидрохлортиазидом на крысах и кроликах не было доказательств тератогенности; однако наблюдалась фетотоксичность, связанная с материнской токсичностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра таблетки:

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

Состав оболочки:

Спирт поливиниловый

Титана диоксид (E171)

Тальк

Оксид железа красный (E172)

Макрогол/полиэтиленгликоль

Лецитин

Краситель желтый «Солнечный закат» (E110).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки трехслойной (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 3 контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купровича, д. 5, корп. 3.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, г. Минск, 220141, ул. Академика Купровича, д. 5, корп. 3.

тел./факс 8(017) 268-63-64

E-mail: info@academpharm.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ко-Валсартан доступна на веб-сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: <http://www.rceth.by>