

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ВАЗАР Н
(VASAR Н)

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: таблетки 80/12,5 мг – овальні рожеві, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “Н” з іншої;
таблетки 160/12,5 мг – овальні червоні, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “Н” з іншого;
таблетки 160/25 мг – овальні оранжеві, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “Н” з іншого.

склад: 1 таблетка містить

валсартану	80 мг
гідрохлортіазиду	12,5 мг
або	
валсартану	160 мг
гідрохлортіазиду	12,5 мг
або	
валсартану	160 мг
гідрохлортіазиду	25 мг

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, кроскармелози натрієва сіль, повідон, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний.

Оболонка таблетки 80/12,5 мг: барвник Opadry II 85G34642 Pink.

Оболонка таблетки 160/12,5 мг: барвник Opadry II 85G25455 Red.

Оболонка таблетки 160/25 мг: барвник Opadry II 85G23675 Orange

Форма випуску. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II, антагоністи ангіотензину II та діуретики.

Код АТС С09D А03.

Фармакологічні властивості.*Фармакодинаміка.*

Вазар Н є фіксованою комбінацією антагоністу рецепторів до ангіотензину II – валсартану та діуретика – гідрохлортіазиду. Одночасне застосування цих препаратів знижує кров'яний тиск у більшому ступені ніж при монотерапії. Валсартан протидіє втраті калію, спричиненій гідрохлортіазидом.

Валсартан є активним специфічним антагоністом рецепторів до ангіотензину II, діє вибірково на АТ₁ рецептори, що відповідають за ефекти ангіотензину II. Спорідненість валсартану з АТ₁ рецепторами в 20 000 вища, ніж до АТ₂ рецепторів. Валсартан не пригнічує ангіотензін-перетворюючий фермент, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і впливає на систему брадикініну. Тому при застосуванні валсартану виникнення такого побічного ефекту як кашель буває значно рідше. Дослідженнями було достовірно підтверджено, що кашель у пацієнтів, які приймали валсартан виникав значно рідше порівняно з пацієнтами, які приймали інгібітори АПФ.

Гідрохлортіазид є тiazидним діуретиком і антигіпертензивним агентом. Гідрохлортіазид знижує ниркову реабсорбцію електролітів в дистальному сегменті петлі Генле і підвищує екскрецію натрію, хлору, калію, магнію, бікарбонату і води, підвищує рівень реніну плазми крові. Екскреція кальцію може знижуватись. Одночасне застосування валсартану і гідрохлортіазиду призводить до потужнішого гіпотензивного ефекту ніж при застосуванні цих препаратів в монотерапії.

Фармакокінетика.

Валсартан. Абсорбція валсартану після перорального застосування є швидкою, хоча кількість препарату, що всмоктується, коливається в широких межах. Середня абсолютна біодоступність для валсартану складає 23 %. Валсартан виявляє мультиекспоненційну кінетику розпаду ($t_{1/2\alpha} < 1$ години і $t_{1/2\beta}$ близько 9 годин).

Фармакокінетика препарату валсартан є лінійною у випробуваному діапазоні дози. Немає жодних змін у кінетиці валсартану при повторному призначенні, проте спостерігається незначна кумуляція при дозуванні один раз на добу. Виявлено, що концентрація препарату в плазмі у чоловіків і жінок була практично однаковою.

Валсартан міцно зв'язується з білками сироватки крові (94 – 97 %), здебільшого з сироватковим альбуміном. Стійкий об'ємний режим поширення становить приблизно 17 л. Кліренс плазми відносно низький (близько 2 л/год) в порівнянні з печінковим кровотоком (близько 30 л/год). Виведення валсартану здійснюється в незміненому вигляді в основному за рахунок жовчі та сечі. При нормальній швидкості клубочкової фільтрації (120 мл/хв) нирковий кліренс складає приблизно 30 % загального кліренсу плазми. Гідроксильні метаболіти були ідентифіковані в сироватці на низьких рівнях (менше, ніж 10 % від площини під кривою (AUC)). Гідроксиметаболіт є фармакологічно неефективним. Після перорального застосування 83 % препарату виводиться з калом і 13 % з сечею, в основному в незміненому вигляді.

При вживанні валсартану разом з їжею, індекс AUC валсартану є знижений на 48 %, хоча через приблизно 8 годин після дозування, рівень препарату в плазмі є ідентичний, незалежно від прийому дози одночасно з їжею, чи без неї. Таке зниження показника AUC, проте, не пов'язане з клінічно значимим зниженням терапевтичного ефекту.

Основні оцінки максимальної концентрації і часу напіввиведення валсартану в пацієнтів з серцевою недостатністю є подібними до відповідних показників у здорових добровольців. Значення AUC і максимальної концентрації (C_{max}) для валсартану є майже пропорційними до дози в діапазоні клінічного дозування (від 40 до 160 мг двічі на добу). Коефіцієнт накопичення становить приблизно 1,7. Очевидний кліренс валсартану після перорального прийому становить близько 4,5 л/год. Вік не впливає на кліренс у пацієнтів з серцевою недостатністю.

Особливі особини літнього віку

Вищу системну експозицію валсартану було виявлено в деяких осіб літнього віку в порівнянні з молодими особами, проте клінічна значимість не була підтверджена.

Порушення функції нирок

При нирковому кліренсі вище 30 % зв'язку між функцією нирок і системною експозицією до валсартану не було виявлено. Тому коригування дози не є необхідним для пацієнтів з порушенням ниркової функції (кліренс креатиніну >30 мл/хв). Щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) і пацієнтів на діалізі немає ніякої інформації. Проте, валсартан міцно зв'язується з протеїнами і виведення шляхом діалізу малоймовірне.

Порушення функції печінки

У випробуванні фармакокінетики у пацієнтів з печінковою дисфункцією від легкого ($n=6$) до середнього ступеня тяжкості ($n=5$) експозиція валсартану була збільшена приблизно вдвічі порівняно із показниками у здорових добровольців. Немає жодної доступної інформації стосовно пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

Гідрохлортіазид: Біодоступність гідрохлортіазиду 60 – 80 %. Препарат діє через

2 години після прийому, максимальний ефект досягається через 4 години. Препарат діє протягом 6-12 годин.

Гідрохлортіазид виводиться незміненим через нирки. Період напіввиведення в плазмі крові 10 годин.

У пацієнтів з порушенням функції нирок період напіввиведення може бути подовженим.

Показання для застосування.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- Артеріальна гіпертензія

Спосіб застосування та дози. Препарат призначається лікарем. Застосовується внутрішньо, незалежно від прийому їди, запиваючи достатньою кількістю води. Дозу визначають індивідуально.

Приймають по 1 таблетці 1 раз на добу починають лікування з таблетки 80/12,5 мг. Доза визначається за терапевтичним ефектом, пацієнтам, яким показано подальше зниження артеріального тиску, рекомендується призначення препарату більшою дозою (160/12,5 мг або 160/25 мг). Максимальний терапевтичний ефект настає в перші 2-4 тижні лікування.

Пацієнтам з слабко чи помірно вираженим порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 30 мл/хв.) коригування дози препарату не потрібно.

Пацієнтам з порушенням функції печінки небіліарного генезу слабкого чи помірного ступеню без супутніх явищ холестазу також не потрібно коригувати дозу препарату.

Безпечність та ефективність валсартану у дітей не встановлена.

Побічна дія. Побічні ефекти, повідомлені в клінічних дослідженнях з частотою більше, ніж 1% і ті, що виникають частіше щодо валсартану, ніж до плацебо, також наведені нижче.

Частота визначена як: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); зрідка ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже зрідка ($< 1/10000$).

Можливі такі небажані реакції:

- з боку кровоносної і лімфатичної системи:

дуже зрідка: тромбоцитопенія;

- з боку імунної системи:

зрідка: гіперчутливість, включаючи сироваткову хворобу;

- з боку метаболізму і харчування:

нечасті: гіперкаліємія;

- з боку психічного стану:

нечасті: депресія, безсоння;

- з боку нервової системи:

часті: ортостатичне запаморочення;

нечасті: втрата свідомості;

зрідка: запаморочення, невралгія;

дуже рідкі: головний біль;

- з боку органів зору:

нечасті: кон'юнктивіт;

- з боку вестибулярного апарату:

нечасті: запаморочення;

- з боку серцево-судинної системи:

часті: ортостатична гіпотензія;

нечасті: гіпотензія, серцева недостатність;

зрідка: васкуліт;

дуже рідкі: кровотеча;

- з боку дихальної системи:

нечасті: кашель, носові кровотечі;

- з боку шлунково-кишкового тракту:

нечасті: діарея, біль у животі;

дуже зрідка: нудота;

- з боку шкіри:

дуже зрідка; ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж;

- з боку опорно-рухового апарату:

нечасті: біль у спині, м'язові спазми, міалгія, артрит;

дуже зрідка; артралгія;

- з боку сечовивідної системи:

дуже зрідка: пошкодження функції нирок, гостра ниркова недостатність;

- *інфекції*:

часті: вірусні інфекції; нечасті: інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт, синусит; дуже рідкі: гастроентерит, риніт.

- *інше*:

нечасті: слабкість, астенія.

При лікуванні гідрохлортіазидом спостерігали такі небажані реакції:

- з боку системи крові: тромбоз, тромбоемболія нейтропенія, тромбоцитопенія;
- метаболічні порушення: гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія, гіперурікемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, загострення подагри;
- з боку нервової системи: запаморочення, головний біль;
- з боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, васкуліт;
- з боку шлунково-кишкової системи: геморагічний панкреатит, гострий холецистит;
- з боку зору: прогресування короткозорості;
- з боку опорно-рухового апарату: судоми литкових м'язів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної або будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаза;
- Анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.)
- Вагітність та годування груддю.

Передозування. На даний час немає даних щодо передозування валсартану з гідрохлортіазидом, але можливим симптомом при передозуванні є виражена артеріальна гіпотензія.

Заходи щодо лікування передозування включають в себе: викликання блювання (якщо препарат був прийнятий недавно), при артеріальній гіпотензії рекомендується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину.

Застосування діалізу не є ефективним через високий ступінь зв'язування валсартану з білками плазми, в той час гемодіаліз є ефективним для виведення гідрохлортіазиду.

Особливості застосування.

Зміна балансу електролітів крові. Валсартан слід з обережністю застосовувати з солями калію, калієзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, а також з лікарськими засобами, що можуть викликати підвищення калію в крові (наприклад, гепарин).

Є дані щодо розвитку гіпокаліємії при лікуванні тіазидними діуретиками, тому під час лікування слід частіше контролювати рівень калію в крові.

При застосуванні тіазидних діуретиків може виникнути гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз. Тіазидні діуретики стимулюють екскрецію магнію, що може призвести до гіпомагніємії.

Зменшення рівня об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і дефіцит натрію в організмі.

У хворих з вираженим дефіцитом натрію в організмі та/або ОЦК, наприклад, пацієнтів, що отримують високі дози діуретиків, зрідка, на початку лікування препаратом, може виникнути клінічно помітна артеріальна гіпотензія. Перед початком лікування Вазаром Н необхідно провести корекцію рівня натрію крові та/або об'єму циркулюючої крові, наприклад, шляхом зменшення дози діуретика.

У випадку розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти так, щоб ноги були трохи догори і, за необхідності, почати введення фізіологічного розчину. Після стабілізації тиску лікування Вазаром Н можна продовжити.

Стеноз ниркової артерії. Безпечність застосування Вазару Н у пацієнтів з однобічним або двобічним

стенозом ниркової артерії не встановлена.

Порушення функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок при кліренсі креатиніну більше ніж 30 мл/хв. не потрібно коригувати дозу препарату.

Порушення функції печінки. У пацієнтів зі слабким або помірним порушенням функції печінки за відсутності явищ холестазу, препарат можна застосовувати без коригування дози, але з обережністю.

Системний червоний вовчак. Є дані, що тіазидні діуретики можуть викликати загострення системного червоного вовчаку.

Інші метаболічні розлади. Тіазидні діуретики можуть викликати зміни у толерантності до глюкози, а також підвищення концентрації холестерину, триглицеридів і сечової кислоти в сироватці крові.

Вагітність та годування груддю. Враховуючи, що механізм дії антагоністів ангеотензину II близький до механізму дії інгібіторів АПФ, не можна виключити ризик негативного впливу на плід при застосуванні препаратів даної групи. Застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрах вагітності може призвести до ушкодження чи загибелі плода. Застосування гідрохлортіазиду під час вагітності призводить до тромбоцитопенії у плода.

Невідомо, чи проникає валсартан в грудне молоко людини, але в експериментах на щурах валсартан було виявлено в грудному молоці. Тому небажано застосовувати препарат під час годування груддю.

Здатність керування автотранспортом та робота з механізмами, що рухаються. Вазар Н не має впливу, чи має незначний вплив на здатність керувати транспортом або працювати з технікою. Водії автотранспортних засобів повинні мати на увазі, що іноді можливі запаморочення чи швидка стомлюваність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Можливе посилення антигіпертензивного ефекту при сумісному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами.

При одночасному застосуванні солей калію, калієзберігаючих діуретиків, замінників солі, що містять калій, або інших лікарських засобів, що можуть спричинити підвищення рівня калію в крові (наприклад, гепарин), необхідно уважно контролювати рівень калію в крові.

При одночасному застосуванні Вазару Н з солями літію необхідно контролювати рівень літію в крові. Так як застосування близьких за типом дії інгібіторів АПФ і гідрохлортіазиду разом з солями літію може призводити до підвищення рівня літію в крові.

Не виявлено клінічно значимого взаємного зниження ефективності при застосуванні валсартану в якості монотерапії з такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлортіазид, амлодипін, гібенкламід.

Оскільки до складу Вазару Н входить гідрохлортіазид, потенційно можливі наступні лікарські взаємодії: тіазиди потенціюють дію курареподібних міорелаксантів;

можливе зменшення діуретичного і антигіпертензивного ефекту гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні з НПЗЗ (наприклад з ацетилсаліциловою кислотою, індометацином). Супутня гіповолемія може призвести до розвитку гострої ниркової недостатності;

ризик розвитку гіпокаліємії підвищується при одночасному застосуванні салуретиків, кортикостероїдів, АКТГ, амфотерицину, карбенексолону, пеніциліну G і похідних саліцилової кислоти;

тіазидні діуретики можуть викликати такі небажані ефекти, як гіпокаліємія або гіпомагніємія, що підвищує ризик розвитку аритмії при глікозидній інтоксикації;

при застосуванні гідрохлортіазиду може виникнути потреба в корекції дози інсуліну або перорального гіпоглікемічного засобу.

Одночасне призначення тіазидних діуретиків з деякими препаратами може призвести до наступних явищ:

збільшення частоти реакцій гіперчутливості до аллопуринолу;

збільшення ризику розвитку небажаних реакцій амантадину;

посилення гіперкаліємічної дії діазоксиду; зменшити виведення нирками цитотоксичних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і призвести до потенціювання їх міслесупресивної дії.

Підвищення біодоступності тіазидного діуретика спостерігається при одночасному призначенні

холіноблокаторів (наприклад атропіну, піперидину), що мабуть пов'язано зі зниженням моторної активності ШКТ і уповільненням випорожнення шлунка.

Повідомлялось про випадки розвитку гемолітичної анемії при одночасному застосуванні діуретика і метилдопи.

Колестирамін зменшує всмоктування тiazидних діуретиків.

При одночасному застосуванні тiazидних діуретиків з вітаміном D або солями кальцію можливе потенціювання підвищення концентрації кальцію в сироватці.

Одночасне призначення циклоспорину може підвищити ризик розвитку гіперурікемії і появи симптомів, що нагадують подагру.

Умови та термін зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C, у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці!

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері по 3 блістери у пачці з картону.

Заявник: Актавіс груп АТ, Ісландія.

Адреса: Рейк'явікурвегур 76-78, 220 Хафнарфйордур, Ісландія.

Виробник: Актавіс Лтд. Мальта.

Адреса: В16, Будинок Булебед Інд., м. Зейтун ZTN 08, Мальта.