

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
20__ ж. «__» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева, 80 мг/12,5 мг, 160 мг/12,5 мг және 160 мг/25 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Валсартан және гидрохлоротиазид

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат:

- валсартан 80 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг
- валсартан 160 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг
- валсартан 160 мг, гидрохлоротиазид 25 мг

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар:

Валсартан/Гидрохлоротиазид – Тева 80 мг/12,5 мг үлбірлі қабықтағы әрбір таблетканың құрамында:

- лактоза моногидраты 29,72 мг, лецитин (құрамында соя майы бар) 0,25 мг

Валсартан/Гидрохлоротиазид – Тева 160 мг/12,5 мг үлбірлі қабықтағы әрбір таблетканың құрамында:

- лактоза моногидраты 71.94 мг, лецитин (құрамында соя майы бар) 0,50 мг, күн батар түстес сары FCF алюминий лак (FD&C Yellow #6) (E 110) 0,50 мг

Валсартан/Гидрохлоротиазид – Тева 160 мг/25 мг үлбірлі қабықтағы әрбір таблетканың құрамында:

- лактоза моногидраты 59.44, лецитин (құрамында соя майы бар) 0,50 мг

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Бір жағында «V» өрнегі және екінші жағында «H» өрнегі бар, қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі беті дөңес, сопақша пішінді таблеткалар. Ұзындығы 11 мм, ені 5.8 мм (80/12.5 мг доза үшін).

Бір жағында «V» өрнегі және екінші жағында «H» өрнегі бар, қызыл түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі беті дөңес, сопақша пішінді таблеткалар. Ұзындығы 15 мм, ені 6 мм (160/12.5 мг доза үшін).

Бір жағында «V» өрнегі және екінші жағында «H» өрнегі бар, қызғылт сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі беті дөңес, сопақша пішінді таблеткалар. Ұзындығы 15 мм, ені 6 мм (160/25 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Валсартан/Гидрохлоротиазид – Тева дәрілік препараты ересек пациенттерде қолдануға арналған

- валсартан немесе гидрохлоротиазид монотерапиясының көмегімен артериялық қысым жеткіліксіз бақылған ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі эссенциалдық гипертензияны емдеу үшін

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Валсартан/Гидрохлоротиазид – Тева препаратының ұсынылған тәуліктік дозасы 80 мг/12.5 мг дозада үлбірлі қабықпен қапталған 1 таблетка болып табылады. Қажет болған жағдайда доза 160 мг валсартанға және 12,5 мг гидрохлоротиазидке дейін немесе 160 мг валсартанға және 25 мг гидрохлоротиазидке дейін ұлғайтылуы мүмкін, бірақ валсартан/гидрохлоротиазидтің ең жоғары дозасынан - 320 мг/25 мг жоғары емес. Жеке компоненттердің дозасын титрлеу ұсынылады.

Тұрақты гипотензивті әсер 2 апта ішінде пайда болады.

Пациенттердің көпшілігінде емнің 4 аптасы ішінде ең жоғары әсер байқалады. Алайда, кейбір пациенттер үшін препаратты қабылдаудың 4-8 аптасы қажет болуы мүмкін. Мұны дозаны титрлеу кезінде ескеру керек.

Ең жоғары тәуліктік доза 320 мг/25 мг құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерді емдеу кезінде Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының холестазазыз жеңіл және орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде валсартанның дозасы 80 мг аспауы тиіс (4.4-бөлімді қараңыз).

Холестазадың ілеспе құбылыстарынсыз бауыр функциясының жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде гидрохлоротиазид дозасын түзету талап етілмейді. Құрамында валсартанның болуына байланысты Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын билиарлық цирроз және холестаза бар пациенттерге қолдануға болмайды (4.3, 4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясының әлсіз немесе орташа айқын бұзылулары бар науқастарға (креатинин клиренсі ≥ 30 мл/мин) препараттың дозасын өзгерту талап етілмейді. Құрамында гидрохлоротиазидтің болуына байланысты Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын ануриясы бар пациенттерге қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз) және бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар (ШСЖ <30 мл/мин) пациенттерге ерекше сақтықпен қолданылуы тиіс (4.3-бөлімді қараңыз).

Қолдану тәсілі

Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады. Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын сумен ішу керек.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- валсартанға, гидрохлоротиазидке, сульфонамидтерге, соя майына, жержаңғақ майына немесе 6.1-бөлімде аталған препараттың кез келген басқа компонентіне жоғары сезімталдық.
- туа біткен ангионевроздық ісіну немесе АӨФ тежегішімен немесе ангиотензин рецепторларының блокаторларымен (АРБ) алдыңғы емдеу кезінде

- ангионевроздық ісіну дамыған пациенттерге
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы, билиарлы цирроз және холестаза
- анурия, бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі < 30 мл/мин)
- тұрақты гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия және симптоматикалық гиперурикемия
- бастапқы гиперальдостеронизм
- подагра
- галактоземия, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбция синдромы
- Валсартан/Гидрохлоротиазид - Теваны қант диабеті немесе бүйрек функциясының жеткіліксіздігі (ШСЖ < 60 мл/мин /1.73 м²) бар пациенттерге валсартанды немесе АӨФ (АӨФт) тежегіштерін қоса, құрамында алискирені бар препараттармен біріктіріп қолдану
- жүктілік және лактация кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Электролиттер

Валсартан

Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын калий тұздарымен, калий сақтайтын диуретиктермен, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштармен, сондай-ақ қандағы калий концентрациясының жоғарылауын тудыруы мүмкін дәрілік препараттармен (мысалы, гепаринмен) бірге қолдану ұсынылмайды. Қажет болған жағдайда қандағы калий деңгейін бақылау керек.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазидті қоса, тиазидті диуретиктермен емдеу кезінде гипокалиемияның дамуы туралы хабарламалар бар. Қан сарысуындағы калий концентрациясын үнемі бақылау ұсынылады.

Гидрохлоротиазидті қоса тиазидті диуретиктерді гипонатриемиямен және гипохлоремиялық алкалозбен қолданудың байланысы анықталды. Тиазидтер несеппен магний экскрецияның жоғарылауын тудырады, бұл гипомагниемияға әкелуі мүмкін.

Диуретиктермен ем қабылдайтын барлық пациенттер сияқты сарысулық электролиттердің деңгейіне үнемі талдау жүргізу қажет.

Организмдегі натрийдің және/немесе айналымдағы қан көлемінің (АҚК) тапшылығы

Организмде натрий және/немесе АҚК айқын тапшылығы бар, мысалы, диуретиктердің жоғары дозаларын алатын науқастарда сирек жағдайларда валсартан/гидрохлоротиазидтің тіркелген дозаларының біріктірілімімен емдеудің басында артериялық гипотензия туындауы мүмкін. Емдеуді бастар алдында организмдегі натрий құрамына және/немесе айналымдағы қан көлеміне, мысалы, диуретик дозасын азайту жолымен түзету жүргізген жөн.

Гипотензия дамыған жағдайда пациентті жатқызып, қажет болған жағдайда вена ішіне физиологиялық ерітіндінің инфузиясын жүргізу керек. Артериялық қысым тұрақтанғаннан кейін валсартан/гидрохлоротиазидтің бекітілген дозаларының біріктірілімімен емдеуді жалғастыруға болады.

Бүйрек артериясының стенозы

Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын бүйрек артериясының бір жақты немесе екі жақты стенозы немесе жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерге аса сақтықпен пайдалану керек, өйткені мұндай пациенттерде қандағы мочеви́на мен сарысудағы креатинин деңгейі артуы мүмкін.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Креатинин клиренсі 30 мл/мин астам болғанда бүйрек функциясы бұзылған

науқастарға препарат дозасын түзету талап етілмейді. Валсартан/гидрохлоротиазидтің бекітілген дозаларының біріктірілімі гидрохлоротиазидке байланысты бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі < 30 мл/мин) бар пациенттерге сақтықпен қолданылуы керек. Тиазидті диуретиктер бүйрек функциясының созылмалы ауруы бар пациенттерде азотемияны тудыруы мүмкін. Олар бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігінде монотерапия ретінде тиімсіз (креатинин клиренсі < 30 мл/мин), бірақ креатинин клиренсі < 30 мл/мин пациенттерде де ілмекті диуретиктермен біріктірілімде сақтықпен қолданған кезде пайдалы болуы мүмкін.

Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (ШСЖ <30 мл/мин) бар пациенттерде валсартанды қоса алғанда ангиотензин рецепторларының блокаторларын (АРБ) және АӨФ тежегіштерін алискиренмен бірге бір мезгілде қолданудан аулақ болу қажет.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу кезінде сақ болу керек. Тиазидтер мұндай пациенттерде электролиттік бұзылыстарды, бауыр энцефалопатиясын және гепаторенальды синдромды тудыруы мүмкін. Осылайша, Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын мұндай пациенттерге клиникалық және зертханалық көрсеткіштерді бақылау аясында қауіп пен күтілетін пайданың арақатынасын мұқият зерделегеннен кейін ғана тағайындау керек. Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын билиарлы цирроз немесе холестазы бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Ангионевроздық ісіну

Валсартан қабылдайтын пациенттерде тыныс алу жолдарының бітелуіне және/немесе беттің, еріннің, жұтқыншақтың және/немесе тілдің ісінуіне әкелетін көмейдің және дауыс саңылауының ісінуін қамтитын ангионевроздық ісіну туралы хабарламалар бар. Осы пациенттердің кейбіреулерінде анамнезде басқа препараттарға, оның ішінде АӨФ тежегіштеріне ангионевроздық ісінудің дамуына нұсқау бар. Ангионевроздық ісіну дамыған пациенттерде Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын дереу тоқтату және препаратты қайта тағайындамау керек.

Жүйелі қызыл жегі

Тиазидті диуретиктер, соның ішінде гидрохлоротиазид жүйелі қызыл жегінің дамуына немесе өршуіне себеп болуы мүмкін.

Басқа метаболикалық бұзылулар

Тиазидті диуретиктер глюкозаға төзімділіктің өзгеруіне, сондай-ақ қан сарысуындағы холестерин, триглицеридтер мен несеп қышқылы концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Басқа диуретиктер сияқты, гидрохлоротиазид несеп қышқылы клиренсінің төмендеуіне байланысты қан сарысуындағы несеп қышқылының деңгейін жоғарылатуы мүмкін және гиперурикемияны тудыруы немесе күшейтуі, сезімтал науқастарда подаграны өршітуі мүмкін.

Тиазидті диуретиктер несептен кальцийдің шығарылуын азайтады және кальций метаболизмінің белгілі аурулары болмаған кезде қан сарысуындағы кальций деңгейінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Гидрохлоротиазид қан сарысуындағы кальций концентрациясын арттыруы мүмкін болғандықтан, гиперкальциемиясы бар пациенттерге сақтықпен қолдану қажет.

Тиазидтерді ұзақ уақыт қолданғанда гиперкальциемия және гипофосфатемиясы бар пациенттерде қалқансерік безінде патологиялық өзгерістер байқалды. Егер пациенттерде гиперкальциемия байқалса, одан әрі диагностикалық бақылау қажет.

Жалпы

Аллергиясы және астмасы бар пациенттерде гидрохлоротиазидке аса жоғары сезімталдық реакциялары болуы мүмкін.

Хориоидты жалқық, жедел миопия және қайталама жабық бұрышты глаукома
Гидрохлоротиазидті немесе сульфонамид туындыларын қоса алғанда, құрамында

сульфонамид бар препараттар идиосинкраттық реакцияны тудыруы мүмкін, бұл көру өрісінің жоғалуымен, өтпелі миопиямен және жедел жабық бұрышты глаукомамен хориоидты жалқыққа әкеледі. Симптомдарға көру өткірлігінің төмендеуінің жедел басталуы немесе көздің ауыруы жатады, бұл әдетте препаратты қабылдау басталған сәттен бастап бірнеше сағаттан аптаға дейін байқалады. Жедел жабық бұрышты глаукоманы емдемеу көрудің қайтымсыз жоғалуына әкелуі мүмкін. Бастапқы емдеу дәрілік затты қабылдауды жедел тоқтатудан тұрады. Бақыланбайтын көзішілік қысым кезінде жедел медициналық немесе хирургиялық емдеу қажет болуы мүмкін. Жедел жабық бұрышты глаукоманың даму қаупі факторларына анамнезінде сульфонамидке немесе пенициллинге аллергиялық реакциялардың болуы жатады.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қос блокадасы

Ангиотензин рецепторларының блокаторларын, валсартанды қоса, АӨФ тежегіштері немесе алискирен сияқты РААЖ бұғаттайтын басқа препараттармен бір мезгілде қолданғанда сақ болу қажет.

Жүрек функциясының жеткіліксіздігі /Инфаркттан кейінгі жағдай

Бүйрек функциясы ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің белсенділігіне байланысты жүрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар науқастарда АӨФ тежегіштерімен және ангиотензин рецепторларының блокаторларымен емдеу олигуриямен және/немесе азотемияның өсуімен және (сирек) бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігімен және/немесе өліммен аяқталуы мүмкін. Жүрек функциясының жеткіліксіздігі немесе инфаркттан кейінгі жағдайы бар пациенттердің жағдайын бағалау әрқашан бүйрек функциясының жағдайын бағалауды қамтуы керек.

Аорта және митральды қақпақшалардың стенозы, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия

Барлық басқа вазодилататорлардағыдай, аорта немесе митральды стеноз немесе гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатияға (НОСМ) шалдыққан пациенттерге ерекше сақ болу керек.

Бастапқы гиперальдостеронизм

Бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациенттерді Валсартан/Гидрохлортиазидом – Тева препаратымен емдеуге болмайды, өйткені олардың ренин-ангиотензин жүйесі белсендірілмеген.

Бүйректі алмастыру

Қазіргі уақытта жақында бүйрек трансплантациясы жасалған пациенттерге қауіпсіз қолдану тәжірибесі жоқ.

Жарыққа сезімталдық

Тиазидті диуретиктермен жарыққа сезімталдық реакциясы жағдайлары туралы хабарланды (қараңыз. 4.8-бөлім). Егер емдеу кезінде жарыққа сезімталдық реакциясы пайда болса, емдеуді тоқтату ұсынылады. Егер диуретикті қайта енгізу қажет деп саналса, ашық жерлерді күн сәулесінен немесе жасанды UVA-дан қорғау ұсынылады.

Терінің меланомалы емес обыры

Даниялық онкологиялық аурулардың ұлттық тізілімінің деректеріне негізделген екі эпидемиологиялық зерттеу шеңберінде гидрохлортиазидтің неғұрлым жоғары жиынтық дозаларын қолданғаннан кейін меланомалық емес тері обырының (ТМЕО) (базальды жасушалық карцинома (БЖК) және жалпақжасушалы карцинома (ЖЖК)) даму қаупінің жоғарылығы байқалды. Гидрохлортиазидтің фотосенсибилизациялаушы әсері ТМЕО дамуының ықтимал механизмі ретінде әрекет етуі мүмкін.

Гидрохлортиазид қабылдайтын пациенттерді ТМЕО даму қаупі туралы, тері жамылғыларын жаңа ошақтардың болуына тұрақты тексеру қажеттілігі туралы және терідегі кез келген күдікті ісіктер туралы хабарламаларды дереу ұсыну туралы хабардар ету керек. Тері обырының даму қаупін азайту үшін пациенттерге күн сәулесі мен ультракүлгін сәулелердің әсерін шектеу сияқты алдын-алу шаралары туралы

хабарлау керек, ал сәулелер әсер еткен жағдайда пациенттерге тері обырының даму қаупін азайту үшін тиісті қорғаныс құралдарын қолдану ұсынылады. Биопсиялық материалды гистологиялық зерттеуді қоса алғанда, тері жамылғысының күдікті зақымдануларын қысқа мерзімде тексеру қажет. Бұрын ТМӨ бастан өткерген пациенттерде гидрохлоротиазидті қолдануды қайта қарау қажет болуы мүмкін (деректер 4.8-бөлімде ұсынылған).

Кейбір ингредиенттер туралы арнайы ақпарат

Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева құрамында лактоза бар.

Лактаза тапшылығы, галактоза жақпаушылығы немесе глюкоза-галактоза сіңуінің бұзылуы синдромы бар пациенттер осы препаратты қабылдамауы тиіс.

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір таблеткаға шаққанда 1 ммоль аз *натрий* (23 мг) бар, сондықтан ол іс жүзінде «натрийсіз» болып табылады.

Лецитин

Жержаңғақ немесе сояға аса жоғары сезімталдық болған кезде, осы препаратпен емдеуге болмайды.

Үлбірлі қабықшадағы Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева 160 мг / 12,5 мг таблеткалар құрамында аса жоғары сезімталдық реакцияларын тудыруы мүмкін *Sunset yellow (E110)* тағамдық бояуы бар.

Балаларда қолдану

Қауіпсіздік пен тиімділік туралы деректердің болмауына байланысты 18 жасқа толмаған балаларға ұсынылмайды.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева (валсартан және (немесе) гидрохлоротиазид) препаратының екі компонентін қолданғанда келесі өзара әрекеттесу орын алуы мүмкін.

Пайдалану ұсынылмайды

Литий

Қан сарысуындағы литий концентрациясының қайтымды жоғарылауы және уыттылығы литийді АӨФ тежегіштерімен, ангиотензин (валсартан) рецепторларының блокаторларымен немесе гидрохлоротиазидті қоса алғанда, тиазидтермен бір мезгілде қабылдағанда туындады. Тиазидтер литийдің бүйрек клиренсін төмендететіндіктен, Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын қабылдаған кезде литийдің уыттылық қаупі қосымша артуы мүмкін. Егер біріктірілім қажет болса, сарысудағы литий деңгейін мұқият бақылау ұсынылады.

Сақтықты қажет ететін препаратты қолдану

Басқа гипотензивті препараттар

Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препараты басқа гипотензивті дәрілік препараттардың (мысалы, бета-блокаторлар, вазодилататорлар, кальций өзекшелерінің блокаторлары, АӨФ тежегіштері, ангиотензин рецепторларының блокаторлары (АРБ) және рениннің тікелей тежегіштері (РТТ)) гипотензивті әсерін күшейтеді.

Прессорлық аминдер (мысалы, норадреналин, адреналин)

Гидрохлоротиазид норадреналин сияқты прессорлық аминдерге жауапты төмендетуі мүмкін.

ЦОГ-2 селективті тежегіштерін, ацетилсалицил қышқылын (>3 г / күн) және селективті емес ҚҚСП қоса алғанда, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар (ҚҚСП).

ҚҚСП немесе ЦОГ-2 тежегіштерін енгізу ангиотензин рецепторлары блокаторларының (АРБ) гипотензивті әсерін төмендетуі мүмкін. Егде жастағы пациенттерде, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде және гиповолемиясы бар пациенттерде (диуретикалық ем алатындарды қоса алғанда) ҚҚСП (немесе ЦОГ-2 тежегіштерін)

АРБ-мен бірге енгізу бүйрек функциясының нашарлау қаупін, оның ішінде бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігін арттыруы мүмкін. Сондықтан бұл препараттар осындай пациенттерге біріктірілімде тек сақтықпен және бүйрек функциясын бақылаумен қолданылуы тиіс.

Валсартан

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) АРБ және АӨФТ топтарының дәрілік препараттарымен немесе алискиренмен қосарлы блокадасы. Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратын қоса алғанда, АРБ-ны РААЖ-ға әсер ететін басқа дәрілік препараттармен бірге енгізу монотерапиямен салыстырғанда гипотензия, естен тану, гиперкалиемия және бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің (бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігін қоса) жоғары жиілігімен байланысты. Сондықтан АӨФ, АРБ немесе алискирен тежегіштерін бірге қолдану арқылы РААЖ қосарлы блокадасы ұсынылмайды. Егер қосарлы блокада өте қажет деп саналса, оны тек дәрігердің бақылауымен және бүйрек функциясын, электролиттерді және артериялық қысымды мұқият бақылау керек (4.3, 4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз)

Пайдалану ұсынылмайды

Калий жинақтаушы диуретиктер, калий қоспалары, құрамында калий бар тұз алмастырғыштар және калий деңгейін жоғарылататын басқа заттар.

Егер калий деңгейіне әсер ететін дәрілік зат валсартанмен біріктірілімде қажет деп есептелсе, плазмадағы калий деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Транспортерлер

In vitro деректері валсартанның OATP1B1 / OATP1B3 бауырда сіңірілетін транспортерінің және MRP2 бауырдан шығатын транспортердің субстраты болып табылатынын көрсетеді. Жұтылу тасымалдаушысының тежегіштерін (мысалы, рифампин, циклоспорин) немесе ағым тасымалдаушысын (мысалы, ритонавира) бірге енгізу валсартанның жүйелі әсерін арттыруы мүмкін. Осындай препараттармен қатар емдеуді бастау немесе тоқтату кезінде абай болыңыз.

Өзара әрекеттесу жоқ

Дәрілердің валсартанмен өзара әрекеттесуін зерттеуде валсартанмен немесе келесі заттардың кез келгенімен клиникалық маңызды өзара әрекеттесулер анықталған жоқ: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин мен индометацин Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тева препаратының гидрохлоротиазидті компонентімен өзара әрекеттесуі мүмкін (қараңыз. Гидрохлоротиазидпен байланысты өзара әрекеттесу).

Гидрохлоротиазид

Сақтықты қажет ететін препаратты қолдану

Сарысудағы калий мен магний деңгейіне әсер ететін дәрілік препараттар

Калий және (немесе) магнийдің жоғалуы калийуретикалық диуретиктермен (мысалы, фуросемидпен), глюкокортикоидтармен, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолонмен, пенициллин G, салицилаттармен және аритмияға қарсы препараттармен бірге енгізгенде күшеюі мүмкін.

Егер осы дәрілік препараттарды гидрохлоротиазид-валсартан біріктірілімімен тағайындау қажет болса, плазмадағы калий деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Пируэтті қарыншалық тахикардияның дамуын тудыруы мүмкін дәрілік заттар

Гипокалиемия қаупіне байланысты гидрохлоротиазидті пируэтті қарыншалық тахикардияның дамуын туындататын дәрілік заттармен, атап айтқанда Ia классты және III классты аритмияға қарсы препараттармен және кейбір антипсихоздық дәрілермен бір мезгілде тағайындағанда сақтықпен тағайындау керек.

Сарысудағы натрий деңгейіне әсер ететін дәрілік препараттар Диуретиктердің гипонатриемиялық әсері антидепрессанттар, нейролептиктер немесе эпилепсияға қарсы препараттар сияқты дәрілік препараттармен бірге енгізген кезде күшеюі мүмкін. Осы дәрілік препараттарды ұзақ уақыт қолданғанда сақ болу ұсынылады.

Жүрек гликозидтері (оймақсұл препараттары)

Тиазид-индукцияланған гипокалиемия немесе гипомагниемия дигиталис-индукцияланған жүрек аритмиясының пайда болуына ықпал етуі мүмкін.

Кальций тұздары және D дәрумені

Гидрохлортиазидті қоса алғанда, тиазидті диуретиктерді D дәруменімен немесе кальций тұздарымен бірге енгізу сарысудағы кальций деңгейінің көтерілуін күшейтуі мүмкін.

Диабетке қарсы препараттар

Тиазидті диуретиктер глюкозаға төзімділікке әсер етуі мүмкін. Мұндай жағдайларда инсулиннің немесе пероральді қабылданатын қанттың дозасын төмендететін препаратты түзету қажет болуы мүмкін.

Аллопуринол

Тиазидті диуретиктерді бірге қолдану, гидрохлортиазидті қоса алғанда, аллопуринолға аса жоғары сезімталдық реакцияларының жиілігін арттыруы мүмкін.

Антихолинергиялық препараттар

Тиазидті диуретиктердің биожетімділігі антихолинергиялық препараттармен (мысалы, атропин, бипериден) бірге енгізген кезде, мүмкін, асқазан-ішек жолы моторикасының төмендеуі және асқазанның босауының баяулауы салдарынан артуы мүмкін. Прокинетикилер (мысалы, цисаприд), керісінше, тиазидті диуретиктердің биожетімділігін төмендетуі мүмкін.

Амантадин

Гидрохлортиазидті қоса алғанда, тиазидті диуретиктерді бірге қолдану амантадин туғызған жағымсыз реакциялардың даму қаупін арттыруы мүмкін.

Ион алмастырғыш шайырлар

Гидрохлортиазидті қоса алғанда, тиазидті диуретиктердің сіңірілуі холестираминнің немесе колестиполдың әсерінен төмендейді. Сондықтан гидрохлортиазид пен ион алмастырғыш шайырды енгізу өзара әрекеттесуді барынша азайту үшін енгізулер арасында барынша мүмкін болатын уақыт аралығын қалдырып, кезек-кезек жүргізілуі тиіс.

Ісікке қарсы препараттар (мысалы, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидті диуретиктерді бірге енгізу цитоутты препараттардың бүйрек арқылы шығарылуын төмендетуі және олардың миелосупрессивті әсерлерін күшейтуі мүмкін.

Деполяризацияланбайтын миорелаксанттар (мысалы, тубокурарин)

миорелаксанттық әсері артуы мүмкін.

Циклоспорин

Циклоспоринді бірге қолдану гиперурикемия қаупін арттыруы және подагра симптомдарының күшеюіне әкелуі мүмкін.

Алкоголь, барбитураттар, есірткі

Тиазидті диуретиктерді алкогольмен, барбитураттармен немесе есірткілермен бірге енгізу ортостаздық гипотензияны күшейтуі мүмкін.

Йодты контрастты зат

Диуретик дәріден сусыздану туындаған жағдайда, әсіресе йод өнімінің жоғары дозаларында бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігінің жоғары қаупі бар. Препаратты қабылдағанға дейін пациент жоғалған сұйықтықтың орнын толтыруы керек.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Валсартан

Жүктіліктің бірінші триместрінде ангиотензин рецепторларының блокаторларын (АРБ) қолдану ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз). Жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде АРБ қолдануға болмайды (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Ангиотензин рецепторлары блокаторларының тікелей РААЖ-ға әсер ету механизміне байланысты осы препараттарды қолдану кезінде эмбрион мен шарана үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды. АРБ-да тератогенділік қаупі бойынша бақыланатын эпидемиологиялық зерттеулер деректерінің болмауына қарамастан, осы класстағы препараттар туа біткен даму ақаулары қаупінің болуы мүмкін. Егер АРБ препараттарымен емді жалғастыру өмірлік маңызды болып табылмаса, жүктілікті жоспарлаған пациенттерге жүктілік кезінде пайдалану үшін белгіленген қауіпсіздік бейіні бар баламалы гипотензивті препараттарға ауысу ұсынылады. Жүктілік анықталған кезде АРБ емдеуді дереу тоқтатып, қажет болған жағдайда баламалы емдеу режиміне көшу керек.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместріндегі АРБ препараттарымен ем фетоциттылықпен (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бассүйек сүйектерінің сүйектенуінің баяулауы) және жаңа туған нәрестелерге уытты әсермен (бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, гипотензия, гиперкалиемия) байланысты екені белгілі (5.3-бөлімді қараңыз).

Препараттың құрсақшілік әсеріне ұшыраған барлық жаңа туған нәрестелерде диурездің жеткіліктілігін, гиперкалиемияның болуын және артериялық қысымды мұқият тексеру қажет. Қажет болған жағдайда дәрілік препаратты тамыр арнасынан шығару үшін медициналық шаралар (регидратация сияқты) қабылдануы тиіс (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазидтерді жүктілік кезінде, әсіресе жүктіліктің бірінші триместрінде қолдану тәжірибесі шектеулі, осыған байланысты препаратты тағайындау ұсынылмайды.

Гидрохлортиазид плаценталық тосқауыл арқылы өтеді. Жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде қолданған кезде гидрохлортиазид фармакологиялық әсеріне байланысты фетоплаценталық қанағымды бұзып, эмбриональдық немесе неонатальдық сарғаюды, электролиттердің теңгерімсіздігін және тромбоцитопенияны тудыруы мүмкін.

Бала емізу

Клиникаға дейінгі зерттеулерде жануарлардың (егеуқұйрықтардың) сүтіне валсартанның бөлінуі байқалды. Гидрохлортиазид плаценталық тосқауыл арқылы өтеді және емшек сүтімен шығарылады. Бала емізетін әйелдердің қатысуымен зерттеулер жүргізілген жоқ, сондықтан Валсартан/Гидрохлортиазид - Тева препараты бала емізетін әйелдерге қолданылмауы тиіс.

4.7. Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері
Валсартан/Гидрохлортиазид - Тева препаратының автокөлікті басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсерін бағалау бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ. Көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу кезінде бас айналу немесе әлсіздік туындауы мүмкін екендігін ескеру қажет. Гипертензияға қарсы басқа дәрілерді тағайындаған кездегі сияқты, автокөлікті басқару және қозғалмалы механизмдермен жұмыс істеу кезінде сақ болу керек.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес)

Валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінен туындаған жанама әсерлердің туындау жиілігі

Инфекциялар мен инвазиялар

Жиі емес: вирустық инфекциялар, қызба

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар

Жиі емес: сусыздану

Жүйке жүйесінің тарапынан бұзылулар

Жиі емес: астения, бас айналу, ұйқысыздық, мазасыздық, парестезия

Өте сирек: бас айналу

Белгісіз: талма

Көру ағзасы тарапынан бұзылулар

Жиі емес: көру қабілетінің бұзылуы

Есту ағзасы және тепе-теңдік тарапынан бұзылулар

Жиі емес: ортаңғы отит, құлақ шулау

Қантамырлар тарапынан бұзылулар

Жиі емес: ісіну, гипотензия, гипергидроз

Жүрек тарапынан бұзылулар

Жиі емес: жүректің соғуы, тахикардия

Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар

Жиі: жөтел, ринит, фарингит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы

Жиі емес: бронхит, ентігу, синусит, көмей жұтқыншақтың ауыруы, ауыздың құрғауы

Өте сирек: мұрыннан қан кету

Белгісіз: кардиогенді емес өкпе ісінуі

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Жиі: диарея

Жиі емес: іштің ауыруы, диспепсия, жүрек айну, гастроэнтерит.

Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тіндердің тарапынан бұзылулар

Жиі: арқаның ауыруы, артралгия

Жиі емес: қолдың немесе аяқтың ауыруы, кеудегі ауырсыну, мойынның ауыруы, артрит, байламдардың созылуы, бұлшықет құрысуы, миалгия

Өте сирек: артралгия

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Жиі емес: кіші дәретке жиі шығу, несеп шығару жолдарының инфекциясы

Өте сирек: бүйрек функциясының бұзылуы

Репродуктивті жүйе және сүт бездері тарапынан бұзылулар

Жиі емес: шаршағыштық

Зертханалық және аспаптық зерттеулердің нәтижелері

Белгісіз: қан сарысуындағы несеп қышқылы концентрациясының жоғарылауы, қан сарысуындағы билирубин мен креатинин концентрациясының жоғарылауы, гипокалиемия, гипонатриемия, қан мочевинасындағы азот концентрациясының жоғарылауы, нейтропения.

Препараттың жекелеген компоненттері туралы қосымша деректер

Жекелеген компоненттердің әрқайсысына қатысты бұрын хабарланған жағымсыз әсерлер, егер олар клиникалық зерттеулер барысында немесе тіркеуден кейінгі кезеңде байқалмаса да, Валсартан/Гидрохлоротиазид - Тевамен емдеу кезінде де дамуы мүмкін.

Валсартаннан туындаған жанама әсерлердің пайда болу жиілігі

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Белгісіз: гемоглобин, гематокрит деңгейінің төмендеуі, тромбоцитопения

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Белгісіз: сарысу ауруын қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары/аллергиялық реакциялар

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар

Белгісіз: гипонатриемия, қан сарысуындағы калий деңгейінің жоғарылауы

Есту ағзасы және тепе-теңдік тарапынан бұзылулар

Жиі емес: бас айналу

Қантамырлар тарапынан бұзылулар

Белгісіз: васкулит

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Жиі емес: іштің ауыруы

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Белгісіз: бауыр функциясы көрсеткіштері мәнінің жоғарылауы

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Белгісіз: ангионевроздық ісіну, буллезді дерматит, бөртпе, тері қышуы

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Белгісіз: бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Гидрохлоротиазидтен туындаған жағымсыз әсерлердің туындау жиілігі Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған ісіктер (киспталар мен полиптерді қоса)

Белгісіз: терінің меланомалы емес обыры (базальды жасушалы карцинома және жалпақ жасушалы карцинома)

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Сирек: тромбоцитопения, кейде пурпурамен

Өте сирек: лейкопения, агранулоцитоз, сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі, гемолиздік анемия

Белгісіз: аплазиялық анемия

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Өте сирек: аса жоғары сезімталдық реакциясы

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар

Өте жиі: гипокалиемия, қандағы липидтер деңгейінің жоғарылауы (негізінен жоғары дозаларды қабылдағанда)

Жиі: гипонатриемия, гипомагниемия және гиперурикемия

Сирек: гиперкальциемия, гипергликемия, гликозурия, қант диабеті кезінде зат алмасумен байланысты жағдайдың нашарлауы

Өте сирек: гипохлоремиялық алкалоз

Психиканың бұзылуы:

Сирек: депрессия, ұйқының бұзылуы

Жүйке жүйесінің тарапынан бұзылулар

Сирек: бас ауыру, бас айналу, парестезия

Көру ағзасы тарапынан бұзылулар

Сирек: көру қабілетінің бұзылуы, әсіресе емдеудің алғашқы бірнеше аптасында

Белгісіз: хориоидалды жалқық, жедел жабық бұрышты глаукома

Жүрек тарапынан бұзылулар

Сирек: аритмия

Қантамырлар тарапынан бұзылулар

Жиі: алкогольді, анестетиктерді және седативті препараттарды қабылдау кезінде күшеюі мүмкін ортостаздық гипотензия

Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар

Өте сирек: пневмония мен өкпе ісінуін қоса тыныс алудың бұзылуы

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Жиі: тәбеттің жоғалуы, жеңіл жүрек айнуы және құсу

Сирек: асқазан-ішек жолы аймағындағы жайсыздық, іш қату, диарея

Өте сирек: панкреатит

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Сирек: бауырішілік холестаза немесе сарғаю

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Белгісіз: бүйрек функциясының бұзылуы, бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Жіі: есекжем және бөртпенің басқа түрлері

Сирек: фотосезімталдық

Өте сирек: некроздаушы васкулит және уытты эпидермалық некролиз, эритематоз тәрізді тері реакциялары, қызыл жегінің терілік түрінің реактивациясы

Белгісіз: полиформалы эритема

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі жағдайлар

Белгісіз: гипертермия, астения

Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тіндердің тарапынан бұзылулар

Белгісіз: бұлшықет спазмы

Репродуктивті жүйе және сүт бездері тарапынан бұзылулар

Жіі: импотенция

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Терінің меланомалық емес обыры (ТМЕО) (базальды жасушалы карцинома және жалпақ жасушалы обыр): эпидемиологиялық зерттеулердің қолда бар деректері негізінде гидрохлоротиазидтің әсері мен ТМЕО дамуы арасында дозаға тәуелді жинақтаушы байланыс байқалады (4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз)

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Симптомдары

Валсартан артық дозаланғанда айқын артериялық гипотензия болуы мүмкін, ол есін жоғалту, бас айналу, коллапс және/немесе шок туғызуы мүмкін. Гидрохлоротиазидтің артық дозалануында жүрек айну, ұйқышылдық, гиповолемия және электролиттік бұзылулар байқалады, олар жүрек аритмиясымен және бұлшықет спазмымен бірге жүреді.

Емі

Терапиялық шаралар қабылдау уақытына, симптомдардың түрі мен ауырлығына, гемодинамика көрсеткіштеріне байланысты, оларды бірінші кезекте түзету керек. Артериялық гипотензия дамығанда пациент шалқасынан жатуы керек, в/і тұзды ерітінділер енгізеді.

Валсартан гемодиализ кезінде плазма ақуыздарымен берік байланысу есебінен шығарылмайды, бірақ организмнен гидрохлоротиазидті шығару үшін гемодиализ тиімді.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы:

Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин II антагонистері, біріктірілімдер. Ангиотензин II антагонистері диуретиктермен біріктірілімде. Валсартан диуретиктермен біріктірілімде.

АТХ коды C09DA03

Валсартан / гидрохлоротиазид

Валсартан/гидрохлоротиазид 80/12.5 мг комбинациясын алған 12.5 мг дозада гидрохлоротиазидті қолдану кезінде АҚ барабар бақылауға қол жеткізе алмаған пациенттерде салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған белсенді бақыланатын зерттеуде 12,5 мг (5.2/2.9 мм с.б.) дозада тек гидрохлоротиазид және гидрохлоротиазид 25 мг (6,8 / 5,7 мм с. б.) алған пациенттермен салыстырғанда орташа АҚ (14.9/11.3 мм с.б.) төмендеуі байқалды. Сонымен қатар, пациенттердің едәуір үлкен пайызында жауап байқалды (ДАҚ <90 мм с.б. немесе азаюы > 10 мм с. б.) 12,5 мг (25%) гидрохлоротиазидпен және 25 мг (27%) гидрохлоротиазидпен салыстырғанда 80/12,5 мг (60%) валсартанмен / гидрохлоротиазидпен емдеу кезінде.

Салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, белсенді бақылаумен және 80 мг дозада тек валсартанды қабылдаған, ауруды тиісті бақылаусыз пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеу барысында пациенттерді валсартан/ гидрохлоротиазид 80/12, 5 мг (9,8 / 8,2 мм с.б.) біріктіріліміне ауыстыру кезінде тек 80 мг (3,9/5,1 мм с.б.) валсартанды немесе 160 мг (8,7/8,8 мм с.б.) валсартанды қабылдаумен салыстырғанда систолалық/диастолалық АҚ айтарлықтай төмендегені анықталды. Сонымен қатар, пациенттердің едәуір үлкен пайызында тек 160 мг (37%) валсартанмен жүргізілген еммен салыстырғанда 80/12,5 мг (51%) валсартанмен / гидрохлоротиазидпен емге отве байқалды (АҚ <90 мм с.б. немесе АҚ> 10 мм с.б.).

Салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, плацебо-бақыланатын зерттеу барысында факторлық дизайнмен валсартан / гидрохлоротиазид дозаларының әртүрлі біріктірілімін олардың компоненттерімен салыстыру жүргізілді. Зерттеу нәтижелері бойынша валсартан / гидрохлоротиазид 80/12, 5 мг (16,5 / 11,8 мм с.б.) біріктірілімін қабылдау кезінде орташа систолалық/диастолалық АҚ плацебомен (1,9/4,1 мм с.б.) және гидрохлоротиазид 12,5 мг (7,3/7,2 мм с. б.) және валсартан 80 мг (8,8/8,6 мм с.б.) салыстырғанда едәуір төмендеуі байқалғаны анықталды. Сонымен қатар, пациенттердің көп пайызы плацебо (29%) және гидрохлоротиазидпен (41%) салыстырғанда валсартан/гидрохлоротиазид 80/12,5 мг (64%) біріктірілімімен емдеуге жауап берді (диастолалық АҚ <90 мм с.б. немесе \geq 10 мм с. б. төмендеуі).

Тек 12,5 мг гидрохлоротиазидті қабылдаған салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, белсенді бақылаумен және ауруды тиісінше бақылаусыз пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеу барысында валсартан / гидрохлоротиазид 160/12, 5 мг (12,4 / 7,5 мм с.б.) біріктірілімін қабылдау кезінде орташа систолалық/диастолалық АҚ-тың тек 25 мг (5,6/2,1 мм с.б.) гидрохлоротиазидті қабылдаумен салыстырғанда айтарлықтай төмендеуі анықталды. Бұдан басқа, пациенттердің көпшілігінде (%) 25 мг (25%) дозада гидрохлоротиазидті қабылдаумен салыстырғанда валсартан/гидрохлоротиазид 160/12.5 мг (диастолалық АҚ <140/90 мм с.б.немесе САҚ \geq 20 мм с. б. немесе ДАҚ \geq 10 мм с. б. төмендеуі) (50%)) біріктірілімімен емге гипотензивті әсері байқалды.

Валсартан/гидрохлоротиазид 160/12.5 мг біріктірілімін алған 160 мг дозада валсартанды қолдану кезінде АҚ барабар бақылауға қол жеткізе алмаған пациенттерде белсенді бақылаумен салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған зерттеуде 160 мг (8.7/8.8 мм с.б.) дозада тек валсартан алған пациенттермен салыстырғанда орташа систолалық / диастолалық АҚ төмендеуі (14.6/11.9 мм с.б.) байқалды. 160/25 мг және 160/12.5 мг дозаларды салыстыру кезінде АҚ төмендеуіндегі айырмашылық статистикалық мәнге жетті. Сонымен қатар, пациенттердің көпшілігінде (%) 160 мг (49%) валсартанмен салыстырғанда валсартан/гидрохлоротиазид 160/25 мг (68%) және 160/12, 5 мг (62%) біріктірілімімен емге гипотензивті әсері байқалды (диастолалық АҚ <90 мм с.б.) немесе \geq 10 мм с. б. төмендеуі).

Салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған плацебо бақыланатын факторлық

дизайнды зерттеуде валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінің әртүрлі дозалары олардың тиісті компоненттерімен салыстырылды. Орташа систолалық/диастолалық АҚ айтарлықтай көп төмендеуі плацебомен (1,9/4,1 мм с.б.) және тиісті монотерапиялармен, яғни гидрохлоротиазид 12,5 мг (7,3/7,2 мм с. б.), гидрохлоротиазид 25 мг (12,7/9,3 мм с. б.) және валсартан 160 мг (12,1/9,4 мм с. б.) салыстырғанда валсартан/гидрохлоротиазид 160/12,5 мг (17,8/13,5 мм с.б.) және 160/25 мг (22,5 / 15,3 мм с.б.) біріктірілімін қолдану кезінде байқалды. Сонымен қатар, пациенттердің көпшілігінде (%) плацебомен (29%) және 12,5 мг (41%), 25 мг (54%) дозада гидрохлоротиазидпен, 160 мг (59%) валсартанмен тиісті монотерапиямен салыстырғанда 160/12,5 мг (81%) және 160/12,5 мг (76%) валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімімен емге гипотензивті әсері байқалды (диастолалық АҚ <90 мм с.б. немесе ≥ 10 мм с. б. төмендеуі).

Тек 12,5 мг гидрохлоротиазидті қабылдаған салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, белсенді бақылаумен және ауруды тиісінше бақылаусыз пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеу барысында валсартан / гидрохлоротиазид 160/12,5 мг (12,4 / 7,5 мм с.б.) біріктірілімін қабылдау кезінде орташа систолалық/диастолалық АҚ-тың тек 25 мг (5,6/2,1 мм с.б.) гидрохлоротиазидті қабылдаумен салыстырғанда айтарлықтай төмендеуі анықталды. Бұдан басқа, пациенттердің көпшілігінде (%) 25 мг (25%) дозада гидрохлоротиазидті қабылдаумен салыстырғанда валсартан/гидрохлоротиазид 160/12,5 мг (диастолалық АҚ <140/90 мм с.б.немесе САҚ ≥ 20 мм с. б. немесе ДАҚ ≥ 10 мм с. б. төмендеуі) (50%)) біріктірілімімен емге гипотензивті әсері байқалды.

Валсартан/гидрохлоротиазид 160/12,5 мг біріктірілімін алған 160 мг дозада валсартанды қолдану кезінде АҚ барабар бақылауға қол жеткізе алмаған пациенттерде белсенді бақылаумен салыстырмалы жасырын, бақыланатын рандомизацияланған зерттеуде 160 мг (8.7/8.8 мм с.б.) дозада тек валсартан алған пациенттермен салыстырғанда орташа систолалық / диастолалық АҚ төмендеуі (14.6/11.9 мм с.б.) байқалды. 160/25 мг және 160/12,5 мг дозаларды салыстыру кезінде АҚ төмендеуіндегі айырмашылық статистикалық мәнге жетті. Сонымен қатар, пациенттердің көпшілігінде (%) 160 мг (49%) валсартанды қабылдаумен салыстырғанда валсартан/гидрохлоротиазид 160/25 мг (68%) және 160/12,5 мг (62%) біріктірілімімен емге гипотензивті әсері байқалды (диастолалық АҚ <90 мм с.б.) немесе ≥ 10 мм с. б. төмендеуі).

Салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған плацебо бақыланатын факторлық дизайнды зерттеуде валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінің әртүрлі дозалары олардың тиісті компоненттерімен салыстырылды. Орташа систолалық/диастолалық АҚ айтарлықтай көп төмендеуі плацебомен (1,9/4,1 мм с.б.) және тиісті монотерапиялармен, яғни гидрохлоротиазид 12,5 мг (7,3/7,2 мм с. б.), гидрохлоротиазид 25 мг (12,7/9,3 мм с. б.) және валсартан 160 мг (12,1/9,4 мм с. б.) салыстырғанда валсартан/гидрохлоротиазид 160/12,5 мг (17,8/13,5 мм с.б.) және 160/25 мг (22,5 / 15,3 мм с.б.) біріктірілімін қолдану кезінде байқалды. Сонымен қатар, пациенттердің көпшілігінде (%) плацебомен (29%) және 12,5 мг (41%), 25 мг (54%) дозада гидрохлоротиазидпен, 160 мг (59%) валсартанмен тиісті монотерапиямен салыстырғанда 160/12,5 мг (81%) және 160/12,5 мг (76%) валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімімен емге гипотензивті әсері байқалды (диастолалық АҚ <90 мм с.б. немесе ≥ 10 мм с. б. төмендеуі).

Валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінің бақыланатын клиникалық зерттеулерінде қан сарысуында калийдің дозаға тәуелді төмендеуі байқалды. Қан сарысуындағы калийдің төмендеуі 12,5 мг дозада гидрохлоротиазид қабылдаған пациенттерге қарағанда 25 мг дозада гидрохлоротиазид қабылдаған пациенттерде жиі байқалды. Валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінің бақыланатын клиникалық зерттеулерінде гидрохлоротиазидтің гипокалиемиялық әсері валсартанның калий сақтайтын әсерінің

нәтижесінде азайды.

Валсартанның гидрохлоротиазидпен біріктірілімінің жүрек-қантамыр өліміне және аурушандыққа жағымды әсері қазіргі уақытта белгісіз.

Эпидемиологиялық зерттеулер гидрохлоротиазидпен ұзақ емдеу жүрек-қантамыр өлімі мен аурушандықтың даму қаупін төмендететінін көрсетті.

Валсартан

Валсартан ішке қабылдауға арналған ангиотензин II рецепторларының селективті блокаторы. АТ1 қосалқы типінің рецепторларына таңдамалы антагонистік әсер етеді. АТ1-рецепторлардың блокадасының салдары АТ1-рецепторлардың әсерін реттейді деп болжанатын АТ2 қосалқы типінің оқшауланбаған рецепторларын стимуляциялауы мүмкін ангиотензин II плазмалық концентрациясының жоғарылауы болып табылады. Валсартанның АТ1-рецепторларға қатысты агонистік белсенділігі жоқ. Оның АТ1 қосалқы типінің рецепторларына ұқсастығы АТ2 қосалқы типінің рецепторларына қарағанда шамамен 20 000 есе көп. Валсартан өзара әрекеттеспейді және жүрек-тамыр жүйесінің функциясын реттеуге қатысатын басқа гормондардың рецепторларын немесе иондық каналдарды бөгемейді.

Валсартан ангиотензин I ангиотензин II айналдыратын және брадикининді бұзатын кининаза II деп аталатын АӨФ-ті тежемейді. АӨФ әсерінің болмауына байланысты брадикинин мен Р субстанцияларының әсері потенциалданбайды, сондықтан ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қабылдаған кезде құрғақ жөтелдің дамуы екіталай. Валсартанды АӨФ тежегішімен салыстырған клиникалық зерттеулер АӨФ тежегішін алған науқастармен салыстырғанда валсартан алған науқастарда құрғақ жөтелдің даму жиілігі айтарлықтай аз болғанын көрсетті (тиісінше 7.9% - ға қарсы 2.6%, $p>0.05$). Клиникалық зерттеулерде АӨФ тежегіштерімен емдеу кезінде анамнезінде жөтел бар пациенттерде АӨФ тежегішін ($p>0.05$) алған пациенттердің 68.5%-ымен салыстырғанда валсартанға ауыстырылған пациенттердің 19.5%-ында және тиазидті диуретиктер алған пациенттердің 19%-ында құрғақ жөтел байқалды.

Артериялық гипертензияны емдеу кезінде валсартан ЖЖЖ әсер етпестен АҚ төмендетеді. Пациенттердің көпшілігінде валсартанның бір реттік дозасын ішке қабылдағаннан кейін гипертензияға қарсы әсері 2 сағат ішінде дамиды, ал АҚ-тың барынша төмендеуіне 4-6 сағат ішінде қол жеткізіледі. Валсартанның гипертензияға қарсы әсері 24 сағат бойы сақталады. Валсартанды қайта тағайындағанда, дозаға қарамастан, АҚ ең жоғары төмендеуіне 2-4 аптадан кейін қол жеткізіледі және ұзақ емдеу барысында қол жеткізілген деңгейде сақталады. Гидрохлоротиазидпен біріктірілімде АҚ айтарлықтай қосымша төмендеуіне қол жеткізіледі.

Валсартанды күрт тоқтату «рикошеттік» гипертензиямен немесе басқа да жағымсыз клиникалық құбылыстармен қатар жүрмейді.

Бақылау барысында 2 типті қант диабеті және микроальбуминуриясы бар пациенттерде валсартанды қолдану нәтижесінде несеппен ақуыздың бөлінуі төмендейтіні анықталды. MARVAL зерттеу барысында («Валсартанды қолдану кезінде микроальбуминурияның төмендеуі») 2 типті қант диабеті бар 332 пациентте (орташа жасы 58 жас; 265 еркек пациент) қалыпты немесе жоғарылаған АҚ және бүйрек функциясы сақталған (қан креатинині <120 мкмоль/л) микроальбуминуриямен (валсартан 58 мкг/мин; амлодипин 55.4 мкг/мин) амлодипинмен (тәулігіне 1 рет 5-10 мг) салыстырғанда валсартанды (тәулігіне 1 рет 80-160 мг) қолдану кезінде несеппен ақуыз бөлінуінің төмендеуі бағаланды. 24 апта мерзімінде несеппен ақуыздың бөлінуі ($p<0.001$) валсартанды қолдану кезінде 42%-ға (-24.2 мкг/мин; 95% СА: -40.4 -19.1 дейін) және екі топта да АҚ төмендеуінің бірдей деңгейіне қарамастан амлодипинді қолдану кезінде шамамен 3%-ға (-1.7 мкг/мин; 95% СА: - 5.6-14.9 дейін) төмендеді. DROP (The Diovan Reduction of Proteinuria) зерттеуі барысында артериялық гипертензиясы және 2 типті қант диабеті, альбуминурия (орташа мәні 102 мкг/мин; 20-700 мкг/мин) және сақталған бүйрек

функциясы (сарысудағы креатининнің орташа мөлшері = 80 мкмоль/л) бар 391 пациентте (АҚ 150/88 мм с.б.) несеппен ақуыздың бөлінуін төмендетудегі валсартанның тиімділігін зерттеу жалғастырылды. Пациенттер валсартанның 3 дозасының бірін (тәулігіне 1 рет 160, 320 және 640 мг) алу үшін рандомизацияланды және 30 апта бойы ем қабылдады. Зерттеудің мақсаты 2 типті қант диабетімен артериялық гипертензиясы бар науқастарда несеппен ақуыздың бөлінуін төмендету үшін валсартанның оңтайлы дозасын белгілеу болды. 30 апта мерзімінде несеппен ақуыз бөлінуінің пайыздық өзгерісі валсартанды 160 мг дозада қолдану нәтижесінде бастапқы деңгеймен салыстырғанда 36% - ға айтарлықтай төмендеді (95% СА: 22-ден 47%-ға дейін), валсартанды 320 мг дозада қолданған кезде төмендеу 44%-ды құрады (95% СА: 31-ден 54%-ға дейін). 160 320 мг валсартанды қолдану артериялық гипертензиясы және 2 типті қант диабеті бар пациенттерде несеппен ақуыз бөлінуінің клиникалық маңызды төмендеуіне себеп болды деген қорытынды жасалды.

2 ірі рандомизацияланған бақыланатын зерттеулерде (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) және VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) АӨФ тежегішінің ангиотензин-II рецепторларының блокаторымен біріктірілімін қолданудың пайдасын қарастырды.

ONTARGET зерттеуі жүрек-қантамыр және ми тамырларының ауруларымен немесе 2 типті қант диабетімен ауыратын, нысана ағзалардың зақымдану белгілерімен бірге жүретін пациенттердің қатысуымен жүргізілді. VA NEPHRON-D зерттеуі 2 типті қант диабетімен және диабеттік нефропатиямен ауыратын пациенттердің қатысуымен жүргізілді.

Монотерапиямен салыстырғанда бұл зерттеулер бүйрек функциясына және/немесе жүрек-қантамыр ауруларының нәтижесіне және өлім-жітімге айтарлықтай оң әсерін көрсеткен жоқ, ал гиперкалиемия, бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі және/немесе гипотензия қаупінің жоғарылауы байқалды. Ұқсас фармакодинамикалық қасиеттерге байланысты бұл нәтижелер басқа АӨФ тежегіштеріне және ангиотензин II рецепторларының антагонисттеріне де қатысты.

Сондықтан АӨФ тежегіштері мен ангиотензин II рецепторларының антагонистерін диабеттік нефропатиясы бар науқастарда бір мезгілде қолдануға болмайды.

ALTITUDE зерттеуі (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease End points) АӨФ тежегішімен стандартты емге немесе 2 типті қант диабеті, бүйрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі, жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистіне алискиренді қосудың артықшылықтарын анықтауға арналған. Зерттеу қолайсыз нәтижелер қаупінің жоғарылауына байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қантамыр ауруларынан болатын инсульт пен өлім плацебо тобына қарағанда алискирен қабылдаған пациенттер тобында жиі байқалды. Сондай-ақ, алискирен қабылдаған топта жағымсыз жанама реакциялар (гиперкалиемия, гипотензия, бүйрек функциясының бұзылуы) жиі байқалды.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид-тиазидті диуретик, оның әсер ету орны негізінен бүйректің дистальдық түтікшелері болып табылады. Бүйректің қыртысты қабатында жоғары жақындығы бар және тиазидті диуретиктерді байланыстыратын негізгі орын болып табылатын рецепторлар орналасқан, онда дистальдық түтікшелерге NaCl тасымалдануы бәсеңдейді. Тиазидтердің әсер ету механизмі Na⁺ және Cl⁻ иондарының котранспортының тежелуіне байланысты, мүмкін, Cl⁻-транспорт орындары үшін бәсекелестікке байланысты, бұл электролиттердің реабсорбция механизмдеріне әсер етеді: натрий мен хлор иондарының шығарылуы шамамен тең дәрежеде тікелей пропорционалды артады. Жанама түрде, осы диуретикалық әрекеттің салдарынан

плазма көлемінің төмендеуі байқалады, нәтижесінде ренин белсенділігі, альдостерон секрециясы, несеппен калийдің шығарылуы артады, нәтижесінде қан сарысуындағы калий концентрациясының төмендеуі орын алады. Ренин мен альдостерон арасындағы өзара байланыс ангиотензин II негізделген, сондықтан валсартанды бір мезгілде қолданған кезде сарысудағы калий концентрациясының төмендеуі гидрохлоротиазидті монотерапия түрінде қолданғанға қарағанда аз байқалады.

Қолда бар эпидемиологиялық зерттеулердің деректері негізінде гидрохлоротиазид пен ТМӨ арасында кумулятивтік дозаға тәуелді байланыс байқалады. Бір зерттеуге базальды жасушалы карциноманың 71 533 жағдайы және жалпақ жасушалы обырдың 8629 жағдайы, сәйкесінше тұрғындардың 1 430 833 және 172 462 бақылау тобына сәйкес келеді. Гидрохлоротиазидті жоғары дозаларда (кумулятивті $\geq 50\ 000$ мг) қолдану базальды жасушалы карцинома үшін 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) және жалпақ жасушалы карцинома үшін 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) түзетілген OR-мен байланысты болды. Доза-жауаптың нақты өзара байланысы базальды жасушалы карцинома үшін де, жалпақ жасушалы обыр үшін де байқалды. Тағы бір зерттеу еріннің обыры (SCC) мен HCTZ әсерінің арасындағы байланысты көрсетті: ерін обырының 633 жағдайы қауіпті ескеріп іріктеу стратегиясын қолдана отырып, 63 067 бақылау тобымен салыстырылды. Кумулятивтік доза-жауап тәуелділігі жоғары кумулятивтік доза (~25 000 мг) үшін OR 3.9 (3.0-4.9) және ең жоғары кумулятивтік доза (~100 000 мг) үшін OR 7.7 (5.7-10.5) дейін ұлғаятын OR 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) түзетілген мәнімен көрсетілді (сондай-ақ 4.4-бөлімді қараңыз).

5.2 Фармакокинетикасы

Валсартан / гидрохлоротиазид

Валсартанмен бір мезгілде қолданғанда гидрохлоротиазидтің жүйелі биожетімділігі шамамен 30%-ға азаяды. Гидрохлоротиазидті қатар қолдану валсартанның кинетикасына елеулі әсер етпейді. Бұл өзара әрекеттесу валсартан мен гидрохлоротиазидтің біріктіріп қолданылуына әсер етпейді, өйткені бақыланатын клиникалық зерттеулер осы дәрілік препараттарды жеке немесе плацебомен салыстырғанда қабылдау кезінде қол жеткізілетін әсерден асатын айқын гипотензивті әсерін көрсетті.

Валсартан

Сіңірілуі

Тек валсартанды ішке қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға 2-3 сағаттан кейін қол жеткізілді. Орташа абсолютті биожетімділігі 23%-ды құрайды. Тамақтану валсартанның шығарылуын 40%-ға (AUC бойынша бағаланатын) және плазмадағы C_{max} 50%-ға азайтады. Дегенмен, препаратты қабылдағаннан кейін 8 сағаттан соң валсартанның плазмалық концентрациясының мәні ашқарынға және тамақпен бірге қабылданғанда бірдей. AUC төмендеуі валсартанның емдік әсерінің клиникалық маңызды төмендеуімен қатар жүрмейді, сондықтан препаратты тамақтанар алдында да, одан кейін де қолдануға болады.

Таралуы

V_i енгізгеннен кейін препараттың таралуының тепе-тең көлемі шамамен 17 л құрайды, бұл валсартанның тіндерде таралуының төмен қарқындылығын көрсетеді. Валсартанның плазма ақуыздарымен, негізінен сарысулық альбуминмен байланысуы жоғары - 94-97%.

Метаболизмі

Валсартан биотрансформацияға аса бейім емес, өйткені дозаның тек 20%-ға жуығы метаболиттермен шығарылады. Гидроксиметаболит плазмада төмен концентрацияда анықталды (валсартан AUC 10%-дан аз). Бұл метаболит фармакологиялық белсенді емес.

Шығарылуы

T_{1/2} α-фазасындағы <1 сағатты, β-фазасында шамамен 9 сағатты құрайды. Валсартан негізінен нәжіспен (шамамен 83%) және несеппен (шамамен 13%), негізінен өзгеріссіз шығарылады. V_i енгізу кезінде валсартанның плазмалық клиренсі шамамен 2 л/сағ, бүйрек клиренсі шамамен 0.62 л/сағ (жиынтық клиренстің шамамен 30%-ы) құрайды. Валсартанның T_{1/2} 6 сағатты құрайды.

Гидрохлоротиазид

Сіңірілуі

Ішке қабылдағаннан кейін гидрохлоротиазид тез сіңеді (t_{max} шамамен 2 сағаттан кейін жетеді). Дозалардың емдік диапазонында AUC орташа шамасы дозаға пропорционалды.

Тамақтың гидрохлоротиазидтің сіңуіне әсерінің клиникалық маңызы жоқ. Гидрохлоротиазидтің ішке қабылдағаннан кейінгі абсолютті биожетімділігі 70%-ды құрайды.

Таралуы

Салыстырмалы V_d 4-8 л/ кг құрайды.

Плазма ақуыздарымен, негізінен альбуминдермен байланысуы 40-70%-ды құрайды. Гидрохлоротиазид сондай-ақ эритроциттерде плазмадағы концентрациядан шамамен 3 есе артық концентрацияда жинақталады.

Шығарылуы

Гидрохлоротиазид негізінен өзгермеген түрде шығарылады. Гидрохлоротиазид элиминацияның терминалдык фазасында орта есеппен 6-дан 15 сағатқа дейін жартылай шығарылу кезеңімен плазмадан шығарылады. Тәулігіне 1 рет қабылдаған кезде препараттың кумуляциясы ең аз және қайта қабылдаған кезде гидрохлоротиазид кинетикасы өзгермейді. Гидрохлоротиазид негізінен 95%-дан астам өзгермеген түрде несеппен шығарылады. Бүйрек клиренсі пассивті сүзілу және бүйрек өзекшелеріне белсенді секреция арқылы анықталады.

Ерекше популяцияларда қолдану

Егде жастағы пациенттер

Кейбір егде жастағы пациенттерде жүйелі әсердің жас пациенттермен салыстырғанда шамалы жоғарылауы байқалды, бірақ бұл деректердің клиникалық маңызы жоқ. Шектеулі деректер гидрохлоротиазидтің жүйелі клиренсі жас дені сау еріктілермен салыстырғанда дені сау, сондай-ақ егде жастағы гипертониктерде төмендейтінін көрсетеді.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге қолдану

Валсартан/Гидрохлоротиазид – Тева препаратын ұсынылған дозада қолданғанда КК 30-70 мл/мин пациенттер үшін дозаны түзету талап етілмейді.

Қазіргі уақытта КК<30 мл/мин және гемодиализдегі пациенттерде Валсартан/Гидрохлоротиазид – Тева препаратын қолдану қауіпсіздігі бойынша деректер жоқ. Валсартанның плазма ақуыздарымен байланысу дәрежесі жоғары болғандықтан, гемодиализ кезінде оның шығарылуы екіталай, ал гемодиализ гидрохлоротиазидті шығару үшін тиімді.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігінде плазмадағы C_{max} орташа мәні және гидрохлоротиазидтің AUC мәні артады, ал несеппен экскреция жылдамдығы төмендейді. Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде гидрохлоротиазидтің AUC 3 есе ұлғаюы байқалады. Бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде гидрохлоротиазидтің AUC 8 есе ұлғаюы байқалады. Гидрохлоротиазидті бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерге қолдану

Бауыр функциясының жеңіл (n=6) және орташа (n=5) дәрежедегі жеткіліксіздігімен

ауыратын пациенттердің қатысуымен фармакокинетикалық зерттеуде валсартанның әсері сау еріктілермен салыстырғанда шамамен 2 есе күшті болды (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде валсартанды қолдану туралы деректер жоқ (4.3-бөлімді қараңыз). Бауыр аурулары гидрохлоротиазидтің фармакокинетикасына айтарлықтай әсер етпейді.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Пероральді енгізгеннен кейін валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінің ықтимал уыттылығы егеуқұйрықтар мен маймылдарда алты ай бойы зерттелді. Алынған нәтижелер адамға препаратты емдік дозаларда қолдану үшін қандай да бір қауіпті көрсеткен жоқ.

Созылмалы уыттылықты зерттеу барысында валсартан/гидрохлоротиазид біріктірілімін енгізуден туындаған өзгерістер валсартаннан туындаған болуы мүмкін. Уытты нысанаға бүйрек болды, ал реакция егеуқұйрықтарға қарағанда маймылдарда айқын болды. Біріктірілген енгізу бүйректің зақымдануына әкелді (бүйрек өзекшелерінің базофилиясымен нефропатия, плазмадағы мочевиная, плазмадағы креатинин және сарысудағы калийдің жоғарылауы, несеп көлемінің ұлғаюы және несеппен тәулігіне 30 мг/кг электролиттердің жоғалуы, валсартан тәулігіне 9 мг / кг + егеуқұйрықтарда гидрохлоротиазид және маймылдарда тәулігіне 10 + 3 мг / кг), мүмкін бүйрек гемодинамикасының өзгеруі арқылы. Егеуқұйрықтардағы бұл дозалар мг / м² негізіндегі валсартан мен гидрохлоротиазидтің адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозадан (ЕҰД) 0,9 және 3,5 есе асады. Мартышкаларға енгізілетін дозалар мг / м² негізіндегі валсартан мен гидрохлоротиазидтің адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозасынан 0,3 және 1,2 есе асады (есептеулер тәулігіне 25 мг гидрохлоротиазидпен және пациенттің орташа дене салмағымен 60 кг біріктірілімдегі валсартанның тәулігіне 320 мг пероральді дозасына негізделген).

Валсартан/гидрохлоротиазидтің жоғары дозалары қызыл қан денешіктерінің күрт төмендеуіне әкелді (эритроциттер, гемоглобин, гематокрит саны, егеуқұйрықтарда тәулігіне 100 + 31 мг / кг және маймылдарда тәулігіне 30 + 9 мг / кг). Егеуқұйрықтардағы бұл дозалар мг / м² негізіндегі валсартан мен гидрохлоротиазидтің адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозадан шамамен 3 және 12 есе артық. Мартышкаларға енгізілетін дозалар мг / м² негізіндегі валсартан мен гидрохлоротиазидтің адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозасынан 0,9 және 3,5 есе асады (есептеулер тәулігіне 25 мг гидрохлоротиазидпен және пациенттің орташа дене салмағымен 60 кг біріктірілімдегі валсартанның тәулігіне 320 мг пероральді дозасына негізделген).

Мартышкаларда асқазанның шырышты қабығының зақымдануы байқалды (дозасы тәулігіне 30 + 9 мг / кг). Валсартан / гидрохлоротиазидтің біріктірілімі бүйректе афферентті артериолалардың гиперплазиясына әкелді (егеуқұйрықтарда тәулігіне 600 + 188 мг / кг және мартышкаларда тәулігіне 30 + 9 мг / кг). Мартышкаларға енгізілетін дозалар мг / м² негізіндегі валсартан мен гидрохлоротиазидтің адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозасынан (ЕҰД) шамамен 0,9 және 3,5 есе асып түсті. Мартышкаларға енгізілетін дозалар мг / м² негізіндегі валсартан мен гидрохлоротиазидтің адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозасынан 0,9 және 3,5 есе асады (есептеулер тәулігіне 25 мг гидрохлоротиазидпен және пациенттің орташа дене салмағымен 60 кг біріктірілімдегі валсартанның тәулігіне 320 мг пероральді дозасына негізделген).

Көрсетілген реакциялар, ең алдымен, жоғары дозаларда валсартанның фармакологиялық қасиеттері (ренин шығаратын жасушаларды стимуляциялау кезінде рениннің босап шығуы салдарынан ангиотензин II рецепторлары антагонистерінің блокадасы), сондай-ақ АӨФ тежегіштерінің әсері салдарынан орын алуы ықтимал. Бұл нәтижелер адамның емдік дозаларда валсартанды қолдануына экстраполяцияланбаған.

Валсартан/гидрохлоротиазидтің біріктірілімі мутагендікке, хромосомалық тұрақсыздыққа немесе канцерогендікке зерттелмеген, өйткені осы екі заттың өзара әрекеттесуіне дәлел жоқ. Алайда, бұл сынақтар валсартанмен және гидрохлоротиазидпен бөлек жүргізілді, бірақ мутагендікке, хромосомалық тұрақсыздыққа немесе канцерогендікке ешқандай дәлел табылған жоқ.

Егеуқұйрықтарда жүктіліктің соңғы күндерінде және лактация кезінде енгізілетін аналық уыттылықты (тәулігіне 600 мг/кг) тудыратын валсартан дозалары тірі қалудың төмендеуіне, аз салмаққа және ұрпақтардың дамуының бұзылуына (құлақ қалқанының және есту түтігінің бөлінуі) әкелді (4.6-бөлімді қараңыз). Егеуқұйрықтардағы осы дозалар (тәулігіне 600 мг/кг) мг/м² қайта есептегенде адам үшін ұсынылған ең жоғары дозадан шамамен 18 есе артық (есептеулерде салмағы 60 кг пациенттің пероральді қабылдауы үшін тәулігіне 320 мг доза пайдаланылған). Ұқсас нәтижелер егеуқұйрықтар мен үй қояндарында валсартан / гидрохлоротиазидті қолданған кезде алынды. Эмбриофетальды дамуды (II сегмент) зерттеуде егеуқұйрықтар мен үй қояндарына валсартан / гидрохлоротиазид біріктірілімі енгізілді, бұл ретте тератогенділіктің қандай да бір дәлелі анықталған жоқ, бірақ аналық уыттылықпен (жүкті аналық үшін уыттылық) байланысты фетоуыттылық байқалды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Микрокристалды целлюлоза

Лактоза моногидраты

Магний стеараты

Натрий кроскармеллозасы

Повидон K29-K32

Тальк

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

Қабық

Орадры II 85G34642 Қызғылт (80 мг/12,5 доза үшін):

- поливинил спирті
- тальк
- титанның қостотығы (E 171)
- макрогол 3350
- лецитин (E322)
- темірдің қызыл тотығы (E172)
- темірдің сары тотығы (E 172)
- темірдің қара тотығы (E 172)

Орадры II 85G25455 Қызыл (160 мг/12,5 доза үшін):

- поливинил спирті
- тальк
- макрогол 3350
- титанның қостотығы (E 171)
- темірдің қызыл тотығы (E172)
- күн батар түстес сары FCF алюминий лак (FD&C Yellow #6) (E 110)
- лецитин (E 322)

Орадры II 85G23675 Қызғылт сары (160 мг/25 доза үшін)

- поливинил спирті
- тальк
- титанның қостотығы (E 171)
- макрогол 3350
- темірдің сары тотығы (E 172)
- лецитин (E 322)

- темірдің қызыл тотығы (E172)
- темірдің қара тотығы (E 172)

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Сақтау мерзімі

3 жыл.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған перфорацияланған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

3 немесе 9 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары

Барлық пайдаланылмаған дәрілік препараттарды немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялау қажет.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Актавис Групп,

Reykjavikurvegur 76-78

220 г. Хафнарфьордур

Исландия

Телефон: +354 550 3300

Электрондық пошта: actavis@actavis.is

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«ратиофарм Қазақстан» ЖШС

050059 (A15E2P), Алматы қ., Әл-Фараби даңғ., 17/1

Нұрлы-Тау БО, 5Б, 6-қабат.

Телефон: (727)3251615

e-mail: info.tevakz@tevapharm.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ(ЛЕР)

ҚР-ДЗ-5№017680 (80 мг/12,5 мг)

ҚР-ДЗ-5№017681 (160 мг/12,5 мг)

ҚР-ДЗ-5№017682 (160 мг/25 мг)

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 31.03.2011

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн:

14.07.2016 (80 мг/12,5 мг)

20.07.2016 (160 мг/12,5 мг)

20.07.2016 (160 мг/25 мг)

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады
<http://www.ndda.kz>