

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ВАЗАР Н
(VASAR Н)

Склад:

діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить

валсартану	80 мг,
гідрохлоротіазиду	12,5 мг
або	
валсартану	160 мг,

гідрохлоротіазиду	12,5 мг,
або	
валсартану	160 мг,
гідрохлоротіазиду	25 мг,
або	

валсартану	320 мг,
гідрохлоротіазиду	12,5 мг,
або	
валсартану	320 мг,
гідрохлоротіазиду	25 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К29-К32, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Оболонка таблетки 80/12,5 мг: Opadry II 85G34642 Pink (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)).

Оболонка таблетки 160/12,5 мг: Opadry II 85G25455 Red (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172), барвник Sunset Yellow (Е 110)).

Оболонка таблетки 160/25 мг: Opadry II 85G23675 Orange (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172)).

Оболонка таблетки 320/12,5 мг: Opadry II рожевий 85G34643: спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)).

Оболонка таблетки 320/25 мг: Opadry II жовтий 85G32408 (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТС С09D А03.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія у разі неефективності монотерапії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якої речовини препарату, до арахісу чи сої.
- Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаза.
- Анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія та симптоматична гіперурикемія.
- Підвищена чутливість до інших сульфонамідів.

- Протипоказано вагітним жінкам або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату Вазар Н – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на день. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3-4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/12,5 мг на день. Таблетки 160 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 160 мг/12,5 мг. Якщо в подальшому при застосуванні таблеток 160 мг/25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/12,5 мг. Таблетки 320 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 320 мг/12,5 мг.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 – 4 тижнів.

Препарат Вазар Н можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід запивати невеликою кількістю рідини.

У пацієнтів з незначними та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну $\geq$ 30 мл/хв) регулювання дози не потрібне. У пацієнтів з незначною та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу регулювання дози не потрібне.

Побічні реакції.

Можливі такі небажані реакції:

інфекції: вірусні інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт, синусит, гастроентерит, риніт;

з боку кровотворної і лімфатичної системи: нейтропенія, тромбоцитопенія,

з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи сироваткову хворобу;

з боку метаболізму: гіперкаліємія;

з боку психіки: занепокоєння, депресія, безсоння, зниження лібідо;

з боку нервової системи: постуральне запаморочення, запаморочення, вертимо, головний біль;

з боку органів зору: кон'юнктивіт;

з боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, аритмія;

з боку дихальної системи: кашель, бронхіт;

з боку системи травлення: діарея, біль у животі, нудота, диспепсія, внутрішньопечінковий холестаз або жовтуха;

з боку шкіри: ангіоневротичний набряк, висип, свербіж;

з боку опорно-рухового апарату: біль у спині, артралгія, міальгія, біль в кінцівках, артрит, розтягнення і напруження зв'язок;

з боку сечовивідної системи: порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, часте сечовипускання, інфекції сечового тракту;

загальні порушення: слабкість, астенія, набряк, тремтіння.

Результати лабораторних досліджень: зниження рівня гемоглобіну і показника гематокриту; нейтропенія; підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, калію і загального білірубіну відповідно; підвищення показників функції печінки; підвищення рівня азоту сечовини в крові.

Наступні побічні реакції можуть бути обумовлені гідрохлоротіазидом:

Порушення балансу електролітів.

Гіпокаліємія, гіпомagneмія, гіперкальціємія та гіпохлоремічний алкалоз: сухість у роті, відчуття спраги, зміна настрою, м'язовий спазм, блювання, втомлюваність. Гіперхлоремічний алкалоз може спричинити гепатоенцефалопатію та печінкову кому.

Гіпонатріємія: сплутаність свідомості, судоми, загальмованість, виснаження, роздратованість, спазми м'язів.

Порушення метаболізму. Гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія можуть спровокувати напад подагри у хворих на подагру без клінічних проявів.

Може знижувати переносимість глюкози, спричинити прояв латентного діабету.

При застосуванні високих доз можливе підвищення рівня ліпідів у крові.

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту. Холецистит або панкреатит,

холестатична жовтуха, сіаладеніт, запор, втрата апетиту.

Серцево-судинні побічні ефекти. Аритмія.

Неврологічні побічні ефекти. Тимчасове порушення зору, парестезія.

Гематологічні побічні ефекти (дуже рідко). Лейкоцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, апластична анемія, депресія кісткового мозку.

Реакції підвищеної чутливості. Кропив'янка, пурпура, некротичний васкуліт, синдром Стівенса-Джонсона, респіраторний дистрес-синдром (пневмоніт, набряк легень), фотосенсибілізація, анафілактичні реакції, шок.

Інші. Сексуальні розлади, пневмоніт, інтерстиціальний нефрит, порушення дихання, включаючи пневмонію та набряк легень.

Передозування.

Передозування валсартаном може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що, в свою чергу, може призвести до зниження рівня свідомості, серцевої недостатності та/або шоку.

При передозуванні гідрохлоротіазидом можуть виникнути такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, електролітичні розлади, пов'язані з аритмією та м'язовими спазмами.

При передозуванні промивають шлунок (якщо препарат був прийнятий недавно). При артеріальній гіпотензії рекомендується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину.

Застосування діалізу не є методом вибору через високий ступінь зв'язування валсартану з білками плазми, але гемодіаліз може бути ефективним для виведення гідрохлоротіазиду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Валсартан

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування валсартаном підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Остаточних даних щодо ризику тератогенної дії антагоністів ангіотензину II під час першого триместру вагітності немає, проте незначне підвищення ризику не виключено.

Лікування антагоністами ангіотензину II протягом другого і третього триместру чинить токсичну дію на плід (ниркова недостатність, олігогідрамніоз, гіпоплазія кісток черепа) і новонародженого (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо все-таки антагоністи ангіотензину II застосовувалися після першого триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового дослідження функції нирок та черепа. Немовлятам, матері яких приймали антагоністи ангіотензину II, необхідно проводити ретельне обстеження на наявність артеріальної гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду протягом вагітності обмежений. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. Враховуючи фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування під час вагітності може негативно вплинути на плацентарний кровообіг та може призводити до жовтяниці, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенії у плода/новонародженого.

Період годування груддю. Не рекомендується застосовувати препарат протягом періоду годування груддю, оскільки доступної інформації щодо застосування валсартану протягом даного періоду немає, а гідрохлоротіазид проникає в грудне молоко.

Діти.

Немає клінічних даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату дітям.

Особливості застосування.

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

Є дані щодо розвитку гіпокаліємії при лікуванні тіазидними діуретиками, тому під час лікування слід 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 у 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 артеріального тиску лікування Вазаром Н можна продовжити.

Пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю або іншими випадками активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Вазар Н небажано застосовувати хворим, ниркові функції яких залежать від діяльності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад хворі з гострою коронарною серцевою недостатністю), оскільки лікування інгібіторами АПФ може спричинити олігурію і/або прогресивну азотемію, в окремих випадках – до розвитку гострої ниркової недостатності.

Стеноз ниркової артерії.

У хворих з одностороннім або білатеральним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки прийом Вазару Н призводить до підвищення концентрації креатиніну в плазмі або сечовини крові.

Первинний гіперальдостеронізм.

За наявності первинного гіперальдостеронізму інгібітори АПФ неефективні, тому їх застосування не рекомендується.

Аортальний і мітральний стеноз, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і з іншими вазодилататорами, слід бути особливо обережними при застосуванні препарату пацієнтам з аортальним і мітральним стенозом або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Порушення функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок при кліренсі креатиніну більше ніж 30 мл /хв не потрібно коригувати дозу препарату. Періодичний контроль калію в сироватці крові, креатиніну і сечової кислоти рекомендується при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням функції нирок.

Трансплантація нирки.

Немає даних про безпеку застосування валсартану пацієнтам із нещодавно проведеною трансплантацією нирки.

Порушення функції печінки. Пацієнтам з легким і помірним порушенням функції печінки за відсутності явищ холестазу препарат слід призначати з обережністю.

Системний червоний вовчак. Є дані, що тіазидні діуретики можуть спричинити загострення системного червоного вовчака.

Інші метаболічні розлади. Тіазидні діуретики можуть спричинити зміни у толерантності до глюкози, а також підвищення концентрації холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці крові. Хворим на діабет може знадобитися коригування дозування інсуліну чи пероральних гіпоглікемічних препаратів. Тіазиди можуть зменшити екскрецію кальцію із сечею і можуть призвести до інтермітуючого та невеликого підвищення сироваткового кальцію при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Вказана гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Застосування тіазидів необхідно припинити до проведення тесту функції паращитовидної залози.

Фоточутливість.

Були повідомлення про випадки реакції фоточутливості при прийомі тіазидів та тіазидних діуретиків. Якщо під час лікування виникає реакція фоточутливості, слід припинити лікування. Якщо є необхідність у повторному введенні діуретика, рекомендується захистити вразливі ділянки від сонця чи штучного ультрафіолетового опромінювання.

Загальні.

Слід бути особливо обережними при застосуванні препарату пацієнтам, у яких була відмічена гіперчутливість до інших антагоністів ангіотензину. Алергічні реакції на гідрохлоротіазид більш імовірно виникають у пацієнтів з алергією та астмою.

Непереносимість галактози, недостатність лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Не слід застосовувати даний препарат пацієнтам із рідкісними вродженими проблемами непереносимості галактози, недостатності лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Лецитин.

Не слід застосовувати даний препарат пацієнтам з непереносимістю арахісу або сої.

Гіперчутливість.

Таблетки Вазар Н по 160/12,5 мг містять Sunset yellow FCF (E110), що може викликати реакції гіперчутливості.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Водії автотранспортних засобів та особи, які працюють з точними механізмами повинні мати на увазі, що іноді при застосуванні препарату можуть розвинути запаморочення чи швидка втомлюваність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій .

Взаємодія, пов'язана з комбінацією валсартан/гідрохлоротіазид.

Не рекомендується одночасне застосування.

Літій.

Повідомлялося про тимчасове підвищення концентрації літію в сироватці крові і токсичність під час паралельного прийому інгібіторів АПФ і тіазидів тому числі гідрохлоротіазиду. Досвід одночасного застосування валсартану і літію відсутній, тому комбінація не рекомендується. Однак якщо застосування препарату необхідне, рекомендується перевіряти концентрацію літію в сироватці крові під час їх одночасного застосування.

Одночасне застосування, що вимагає особливої обережності.

Інші антигіпертензивні препарати.

Вазар Н може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (наприклад інгібітори АПФ, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів).

Пресорні аміни (наприклад норадреналін, адреналін).

Може відмічатися зниження відповіді на пресорні аміни, однак не такою мірою, щоб можна було виключити їх застосування.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу) та неселективні НПЗЗ.

НПЗЗ можуть послаблювати гіпотензивний ефект як антагоніста ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, супутнє застосування валсартану/гідрохлоротіазиду і НПЗЗ може призвести до погіршення функції нирок і збільшення в сироватці крові калію. Тому рекомендується контроль за функцією нирок на початку лікування, а також контроль адекватної гідратації пацієнта. Взаємодії, пов'язані з валсартаном.

Не рекомендується одночасне застосування.

Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки, замінники солі, що містять калій, та інші лікарські препарати, які можуть підвищувати рівень калію.

Слід бути обережним і часто вимірювати концентрацію калію, якщо є необхідність застосовувати лікарський засіб, що впливає на рівень калію, у поєднанні з валсартаном.

Відсутня взаємодія.

Не було відмічено клінічно значущих взаємодій при проведенні монотерапії валсартаном на тлі прийому наступних препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин і індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидом у комбінації валсартан/гідрохлоротіазид.

Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом.

Одночасне застосування, що вимагає особливої обережності.

Якщо лікарські засоби, пов'язані з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад такі, як інші діуретики, що виводять калій, кортикостероїди, проносні засоби, АКТГ, амфотерицини, карбенексолони, пеніцилін G натрію, саліцилова кислота та похідні), призначають разом із препаратом Вазар Н, необхідним вимірювати концентрацію калію в крові. Ці лікарські засоби можуть потенціювати ефект гідрохлоротіазиду на рівень калію в сироватці крові.

Лікарські засоби, які можуть викликати шлуночкову тахікардію типу «пірует».

- Антиаритмічні засоби Іа класу (наприклад хінідин, дизопірамід).
 - Антиаритмічні засоби ІІІ класу (наприклад аміодарон, соталолдофетилід ібутилід).
 - Деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).
 - Інші (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенне введення, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенне введення).
- Через ризик виникнення гіпокаліємії, гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю з лікарськими засобами, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует».

Серцеві глікозиди.

У разі наявності аритмії серця, спричиненої дигіталісом, при застосуванні тіазидів як побічна дія може спостерігатися гіпокаліємія або гіпомагніємія.

Солі кальцію і вітамін D.

Одночасне застосування з вітаміном D або солями кальцію може потенціювати підвищення концентрації кальцію в сироватці крові.

Протидіабетичні засоби (пероральні препарати та інсулін).

Тіазидні діуретики можуть спричинити зміни у толерантності до глюкози. Хворим на діабет може знадобитися коригування дозування інсуліну. Спільне застосування гідрохлоротіазиду з метформіном при функціональній недостатності нирок може призвести до метаболічного ацидозу.

Бета-блокатори і діазоксид.

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазидів, з бета-блокаторами може збільшити ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть підвищувати гіперглікемічний вплив діазоксиду.

Лікарські препарати, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол).

Може бути необхідним коригування дози урикозуричних засобів, що стимулюють виведення сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може бути необхідним збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Супутнє застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, може збільшувати частоту реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біпериден).

Підвищення біодоступності тіазидного діуретика спостерігається при одночасному застосуванні холіноблокаторів (наприклад атропіну, піперидину), що може бути пов'язано зі зниженням моторної активності і уповільненням випорожнення шлунка.

Амантадин.

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшити ризик небажаних реакцій, спричинених амантадином.

Холестерамін і холестерол.

Всмоктування гідрохлоротіазиду змінюється за наявності аніонообмінних смол.

Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат).

Зменшення виведення нирками цитотоксичних препаратів може призвести до потенціювання їх мієлосупресивної дії.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад тубокурарин).

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, потенціюють дію курареподібних міорелаксантів.

Циклоспорин.

Одночасне застосування циклоспорину та гідрохлоротіазиду може підвищити ризик розвитку гіперурикемії і появи симптомів, що нагадують подагру.

Алкоголь, анестетики і седативні засоби.

Можуть потенціювати ортостатичну гіпотонію.

Метилдопа.

Були повідомлення про розвиток гемолітичної анемії у пацієнтів, які отримували супутнє лікування метилдопою і гідрохлоротіазидом.

Карбамазепін.

Може збільшуватися ризик гіпонатріємії. Необхідний клінічний нагляд за хворим та лабораторний контроль крові.

Контрастні речовини, що містять йод.

При дегідратації, спричиненій сечогінними засобами, може збільшуватися ризик гострої ниркової недостатності, особливо при введенні великих доз контрастної речовини.

Перед введенням йоду необхідно відновити водний баланс.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, утворений з ангіотензину I за участю ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної дії, включаючи як безпосередню, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску. Як потужна судинозвужувальна речовина, ангіотензин II чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1 , які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT_1 -рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT_2 -рецептори, що врівноважує ефект AT_1 -рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно AT_1 -рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1 -рецепторами, ніж з AT_2 -рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ($P < 0,05$) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ($P < 0,05$). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після внутрішнього застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4 - 6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Комбінація з гідрохлоротіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків, і де відбувається пригнічення транспорту іонів Na і Cl . Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса $NaCl$, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місце транспорту Cl . Внаслідок цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаково. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, внаслідок чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію в сироватці. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика.

Фармакокінетика

Валсартан. Після внутрішнього прийому препарату всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює в широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності Вазару Н становить 23 %. Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер ($t_{1/2\alpha} < 1$ год та $t_{1/2\beta}$ майже 9 годин).

У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату один раз на день кумуляція незначна. Концентрація препарату в плазмі крові у жінок і чоловіків була однаковою. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94 – 97 %), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу в період рівноважного стану низький (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (приблизно 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70 % (від величини прийнятої внутрішньої дози), а майже 30 % виводиться із сечею, переважно в незміненому вигляді.

При призначенні валсартану з їжею площа під кривою «концентрація-час» (AUC) зменшується на 48 %, хоча, починаючи приблизно з 8 годин, після прийому препарату, концентрація препарату в плазмі як у разі прийому його натще, так і у разі прийому з їжею однакові. Однак зменшення AUC не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

Гідрохлоротіазид. Всмоктування гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо відбувається швидко ($t_{1/2}$ – приблизно 2 годин). Фармакокінетика препарату в фазах розподілу і виведення - описується загалом біекспоненційною низхідною кривою; період напіввиведення кінцевої фази становить 6 – 15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня величина AUC зростає прямо пропорційно збільшенню дози. При повторних призначеннях фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінюється; при призначенні один раз на добу кумуляція незначна.

Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду при прийомі внутрішньо становить 60-80 %.

Виведення відбувається із сечею: понад 95 % дози - у незміненому вигляді і приблизно 4% - у вигляді гідролізату – 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонамід.

При одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду з їжею відзначалося як підвищення, так і зниження його системної біодоступності порівняно з відповідним показником при прийомі натще.

Діапазон цих змін незначний і не має клінічної значущості.

Валсартан/гідрохлоротіазид. При одночасному застосуванні з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30 %. Одночасне призначення гідрохлоротіазиду не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Проте ця взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану і гідрохлоротіазиду. У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект даної комбінації, який перевищував ефект кожного із компонентів окремо, а також ефект плацебо.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Хворі літнього віку. У деяких хворих літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у хворих молодого віку, однак він не був клінічно значущим.

Обмежені дані дають змогу припустити, що у хворих літнього віку як здорових, так і тих, які страждають на артеріальну гіпертензію, системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

Хворі з порушенням функції нирок. Хворим з кліренсом креатиніну 30 – 70 мл/хв корекція дози не потрібна. Немає даних про застосування Вазару Н хворим із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну $\leq$ 30 мл/хв) і пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться організму при гемодіалізі.

Виведення гідрохлоротіазиду нирками відбувається шляхом пасивної фільтрації і активної секреції у просвіт ниркових каналців. Стан функції нирок відіграє велику роль у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду, що й зрозуміло, враховуючи, що цей препарат виводиться лише нирками.

Порушення функції печінки. Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабо вираженими ($n = 6$) і помірно вираженими ($n = 5$) порушеннями функції печінки був у 2 рази більший, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану хворим з тяжкими порушеннями функції печінки немає. Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлоротіазиду, тому зниження його дози не потрібне.

Фармацевтичні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки 80/12,5 мг – овальні рожеві, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “H” - з іншого;

таблетки 160/12,5 мг – овальні червоні, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “H” - з іншого;

таблетки 160/25 мг – овальні оранжеві, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “H” - з іншого;

таблетки 320/12,5 мг – овальні рожеві, двоопуклі з плівковим покриттям, з логотипом “V” з одного боку та логотипом “H” - з іншого;

таблетки 320/25 мг – овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з лінією розлому з бокових сторін таблетки логотипом «H» з одного боку і логотипом «V» та лінією розлому з іншої.

Термін придатності.

Для дозування 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг – 4 роки.

Для дозування 320/12,5 мг, 320/25 мг – 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс ЛТД, Мальта

або

Балканфарма-Дупница АТ, Болгарія.

Місцезнаходження.

BLV016, Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун, ZTN 3000, Мальта.

2600, Дупница, вул. Самоковське шосе, 3, Болгарія.