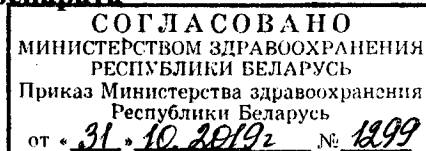


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

САРТВАЛ ПЛЮС
(SARTVAL PLUS)

**Состав**

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

вспомогательные вещества:

Сартвал Плюс 80 мг/12,5 мг: кремния диоксид коллоидный безводный; кросповидон; гипромеллоза; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая; полиэтиленгликоль 8000; тальк; титана диоксид (E 171); железа оксид красный (E 172); железа оксид желтый (E 172);

Сартвал Плюс 160 мг/12,5 мг: кремния диоксид коллоидный безводный; кросповидон; гипромеллоза; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая; полиэтиленгликоль 8000; тальк; титана диоксид (E 171); железа оксид красный (E 172);

Сартвал Плюс 160 мг/25 мг: кремния диоксид коллоидный безводный; кросповидон; гипромеллоза; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая; полиэтиленгликоль 4000; тальк; титана диоксид (E 171); железа оксид красный (E 172); железа оксид желтый (E 172); железа оксид черный (E172).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

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

Клинические характеристики.**Показания.**

Артериальная гипертензия.

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

Противопоказания.

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

Способ применения и дозы.

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

гидрохлортиазида. При необходимости может быть назначено 160мг валсартана и 25мг гидрохлортиазида или 320мг валсартана и 25мг гидрохлортиазида.

В случае клинической необходимости, у пациентов, давление крови которых не контролируется монотерапией валсартаном или гидрохлортиазидом, возможен переход к комбинированной терапии. С целью снижения риска гипотензии и других побочных эффектов рекомендовано титрование отдельных компонентов, в том числе при повышении дозы. Доза может быть увеличена после 1–2 недель лечения до максимальной 320мг валсартана и 25мг гидрохлортиазида один раз в день, путем увеличения дозирования одного из компонентов.

Максимальная суточная доза составляет 320мг валсартана и 25мг гидрохлортиазида.

У большинства пациентов максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 2 – 4 недель. Однако, для некоторых пациентов, может потребоваться 4 – 8 недель лечения. Это должно быть учтено при титровании дозы.

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

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

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

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

Если необходимый терапевтический эффект не наблюдается в течение 8 недель применения 320мг валсартана и 25мг гидрохлортиазида в сутки, следует рассмотреть вопрос о применении дополнительных или альтернативных антигипертензивных лекарственных средств.

Дети

Сартвал Плюс не рекомендуется применять детям младше 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Пожилые пациенты

Для пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Побочные реакции.

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

Нарушения обмена веществ Нечасто	Дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы Нечасто Очень редко Частота неизвестна	Парестезия Головокружение Обморок
Нарушения со стороны органов зрения Нечасто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органов слуха Нечасто	Шум в ушах

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Нечасто	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы Нечасто Частота неизвестна	Кашель Некардиогенный отек легких
Гастроинтестинальные нарушения Очень редко	Диарея
Нарушения со стороны костно-мышечной системы Нечасто Очень редко	Миалгия Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы Частота неизвестна	Ухудшение почечной функции
Общие нарушения Нечасто	Утомляемость
Влияние на лабораторные показатели Частота неизвестна	Повышение уровня в сыворотке мочево- й кислоты, креатинина, билирубина, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение содержания азота в моче вине крови, нейтропения

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

Дополнительная информация относительно компонентов.

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

Валсартан.

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

Нечасто: вертиго, абдоминальная боль.

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

Гидрохлортиазид.

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

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

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

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

Частота неизвестна: мультиформная эритема, острая закрытоугольная глаукома, апластическая анемия, острая почечная недостаточность, нарушение почечной функции, повышение температуры, астения, мышечные спазмы, немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

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

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

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

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

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

Применение в период беременности и кормления грудью.

Беременность

Как и другие препараты, напрямую воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), Сартвал Плюс нельзя применять при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Учитывая механизм действия блокаторов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключать риск для плода. Имеются сообщения о том, что действие иАПФ (один из классов препаратов, воздействующих на РААС) на плод, в случае их применения во втором и третьем триместре беременности, может приводить к его повреждению и гибели. Кроме того, по ретроспективным данным, применение иАПФ в первом триместре беременности связано с потенциальным риском врожденных дефектов. Сообщалось о случаях спонтанных абортов, олигогидроамнионе и нарушениях функции почек у новорожденных, матери которых во время беременности по неосторожности принимали валсартан.

Если беременность была обнаружена в ходе лечения препаратом, прием Сартвала Плюс должен быть немедленно прекращен.

Клинические соображения

Риск для матери и/или эмбриона/плода, связанный с заболеванием

Гипертензия во время беременности увеличивает материнский риск преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов и осложнений при родах (например, необходимость в кесаревом сечении и послеродовое кровотечение). Для плода гипертония увеличивает риск задержки внутриутробного роста и внутриутробной смерти.

Риск для плода/новорожденного

Олигогидрамниоз (маловодие) у беременных женщин, принимающих препараты, воздействующие на РААС, во втором и третьем триместрах беременности может приводить у плода к: снижению функции почек, приводящей к анурии, и почечной недостаточности, гипоплазии легких, деформациям скелета, включая гипоплазию черепа, гипотонии и смерти.

В случае случайного применения матерью БРА необходимо проведение надлежащего мониторинга плода.

Новорожденные, матери которых принимали БРА, должны внимательно наблюдаться из-за возможной артериальной гипотензии.

Данные, полученные в исследованиях на животных

Валсартан

В исследованиях эмбриофетального развития у мышей, крыс и кроликов фетотоксичность в сочетании с материнской токсичностью у крыс наблюдалась при приеме дозы валсартана 600 мг/кг/день, что примерно в 6 раз больше максимальной рекомендуемой дозы для человека при приведении дозы к мг/м² (расчеты предполагают дозу внутрь 320 мг/день и массу пациента 60 килограмм), а у кроликов при дозе 10 мг/кг/день, что составляет примерно 0,6 от максимальной рекомендуемой дозы для человека при приведении дозы к мг/м² (расчеты предполагают дозу внутрь 320 мг/день и массу пациента 60 килограмм). У мышей при приеме дозы валсартана 600 мг/кг/день, что примерно в 9 раз больше максимальной рекомендуемой дозы для человека при приведении дозы к мг/м² (расчеты предполагают дозу внутрь 320 мг/день и массу пациента 60 килограмм) доказательств материнской токсичности или фетотоксичности получено не было.

Гидрохлортиазид

В исследованиях на животных у гидрохлортиазида не были выявлено тератогенного действия, а также влияния на фертильность и зачатие. Тератогенный потенциал не выявлен при исследованиях на животных 3 видов. У крыс фетотоксичность, связанная с дозой, отсутствовала после перорального приема доз на уровне 0, 100, 300 и 1000 мг/кг.

Снижение прироста массы у грудных крысят объяснялось высокой дозой и мочегонными эффектами гидрохлоротиазида, с последующим воздействием на производство молока.

Грудное вскармливание

Отсутствует информация о выделении валсартана с грудным молоком. В исследованиях на крысах валсартан выделялся в молоко кормящих крыс. Гидрохлортиазид проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Исходя из этого, применение Сартвала Плюс во время кормления грудью не рекомендуется.

Женщины и мужчины репродуктивного возраста

Как и другие препараты, напрямую воздействующие на РААС, Сартвал Плюс не должен использоваться у женщин, планирующих беременность. Специалисты здравоохранения, назначающие любые препараты, воздействующие на РААС, должны консультировать женщин детородного возраста о потенциальном риске приема данных препаратов во время беременности.

Бесплодие

Информация о влиянии валсартана или гидрохлортиазида на фертильность человека отсутствует. Исследования на крысах не показали каких-либо эффектов влияния валсартана или гидрохлортиазида на фертильность.

Меры предосторожности.

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

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

Выведение кальция снижается тиазидными диуретиками, что может привести к гиперкальциемии. Как и для любого пациента, получающего диуретическую терапию, необходимо проводить периодический контроль сывороточных электролитов.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и / или объема циркулирующей крови (ОЦК).

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

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

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

Нарушение функции почек. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Сартвал Плюс следует принимать с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), из-за содержания гидрохлортиазида в составе препарата. Тиазидные диуретики могут ускорить развитие азотемии у пациентов с хронической болезнью почек. Они неэффективны в качестве монотерапии при тяжелой

почечной недостаточности, но могут быть полезны при использовании с должной осторожностью совместно с петлевыми диуретиками, даже у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.

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

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг. Максимальная доза у этих пациентов составляет одна таблетка 80 мг/12,5 мг (80 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида). Сартвал Плюс следует принимать с особой осторожностью пациентам с билиарной обструкцией и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Ангионевротический отек.

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

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

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

Тиазиды могут снижать почечную экскрецию кальция и вызывать незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком гиперпаратиреоза. Перед проведением исследования функции паращитовидных желез прием тиазидов должен быть прекращен.

При приеме тиазидных диуретиков сообщалось о случаях возникновения реакций фоточувствительности. Если данные реакции возникают, рекомендуется прекратить лечение. Если возобновление приема является необходимым, рекомендуется избегать воздействия солнечного облучения и искусственных ультрафиолетовых лучей.

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не рекомендуется принимать валсартан.

Общие нарушения

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

Острая закрытоугольная глаукома

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

Сердечная недостаточность/Постинфарктное состояние.

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

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая кардиомиопатия.

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

8574 - 2017

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

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

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

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) [базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)] после применения более высоких суммарных доз гидрохлортиазида.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может выступать в качестве возможного механизма развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и о незамедлительном предоставлении сообщений о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а, в случае воздействия, адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть применение гидрохлортиазида.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Исследований по оценке влияния препарата Сартвал Плюс на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводилось. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения или слабости. Как и при назначении других антигипертензивных средств, необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работе с движущимися механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

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

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

рекомендуется контроль функции почек, при инициации или внесении изменений в терапию пациентов валсартаном, одновременно принимающих НПВС.

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

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

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

Благодаря тиазидному компоненту, входящему в состав Сартвала Плюс, возможно следующее лекарственное взаимодействие: тиазиды потенцируют действие производных кураре.

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

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

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

Может возникать необходимость коррекции дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств.

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

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

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

Всасывание тиазидных диуретиков замедляет колестирамин.

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

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

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

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

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

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

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией. Противопоказано одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана или иАПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Фармакологические свойства.

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

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенным для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT₁, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT₁-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT₂-рецепторы, что уравнивает эффект AT₁-рецепторов. Валсартан обладает гораздо большим (примерно в 20 000 раз) сродством к AT₁-рецепторам, чем к AT₂-рецепторам.

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

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

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

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

Немеланомный рак кожи: на основании данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы, в контрольной группе из 1430833 и 172462 случаев, соответственно. Применение высоких доз гидрохлортиазида (суммарная доза ≥ 50000 мг) характеризовалось следующим скорректированным отношением шансов 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. При базальноклеточной карциноме и плоскоклеточной карциноме наблюдалась выраженная кумулятивная зависимость доза-эффект. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы (плоскоклеточной карциномой) и воздействием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы соответствовали 63067 случаям в контрольной группе. (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Кумулятивная зависимость доза-эффект была продемонстрирована посредством скорректированного отношения шансов, которое составляло 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6). Показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз гидрохлортиазида (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении наиболее высоких кумулятивных доз препарата (~ 100000 мг). Например, кумулятивная доза 100000 мг соответствует ежедневному приему гидрохлортиазида в дозе 25 мг в течение более чем 10 лет. (см. также раздел «Меры предосторожности»).

Фармакокинетика.

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

При приеме препарата один раз в день кумуляция незначительная. Концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковы. Валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97 %), преимущественно с альбумином. Объем распределения в период равновесного состояния низкий (около 17 л). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% от общего клиренса). Период полураспада составляет 6 часов. Количество валсартана, выводимого с калом, составляет 83% (от величины принятой внутрь дозы), примерно 13% выводится с мочой, преимущественно в неизменном виде.

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

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

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

Фармакокинетика в особых группах пациентов

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

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

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

Нарушение функции печени. Системное влияние валсартана у пациентов со слабо выраженными и умеренно выраженными нарушениями функции печени было в два раза

больше, чем у здоровых добровольцев. Данных по применению валсартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени в настоящее время нет.

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

Описание:

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

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

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

Срок годности. 3 года.

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

Упаковка.

По 14 таблеток, покрытых оболочкой, в блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

