

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. Наименование лекарственного препарата

Валсартан, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валсартан, 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Международное непатентованное наименование: Valsartan.

2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: валсартан – 80 мг или 160 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валсартан, 80 мг – таблетки круглые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Валсартан, 160 мг – таблетки овальные, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

- лечение артериальной гипертензии у взрослых и детей от 6 до 18 лет;
- лечение сердечной недостаточности с клинической симптоматикой у взрослых пациентов, не получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), или в качестве дополнительной терапии к иАПФ у пациентов, не получающих бета-блокаторы, в случаях невозможности использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов;
- лечение после недавно перенесенного инфаркта миокарда (у клинически стабильных взрослых пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности или бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка после перенесенного (12 часов - 10 дней) инфаркта миокарда).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза препарата Валсартан для взрослых составляет 80 мг или 160 мг один раз в сутки. Антигипертензивный эффект достигается в течение двух недель, а максимальный эффект наступает через четыре недели. Пациентам, у которых не удастся достичь адекватного снижения артериального давления, суточную дозу можно повысить до 160 мг или максимально до 320 мг; возможно дополнительное назначение диуретиков. Валсартан можно назначать также совместно с другими антигипертензивными средствами (см. раздел 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия).

Сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза Валсартана составляет 40 мг два раза в сутки. Повышение дозы до 80 мг и 160 мг два раза в сутки должно осуществляться с интервалом не менее 2 недель, с учетом переносимости препарата пациентом. Максимальная суточная доза, которая применялась в клинических исследованиях, составила 320 мг, распределенная на несколько приемов. При сопутствующем лечении диуретиком следует рассмотреть вопрос о снижении дозы последнего. При необходимости назначения валсартана в дозе 40 мг таблетки 80 мг можно разделить на равные дозы. Валсартан может назначаться совместно с другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения сердечной недостаточности. Не рекомендуется одновременный прием тройной комбинации иАПФ, валсартана и бета-блокатора или калийсберегающего диуретика.

Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью всегда должна включать мониторинг функции почек.

Постинфарктное состояние

У клинически стабильных пациентов лечение можно начать уже через 12 часов после инфаркта миокарда. После начальной дозы 20 мг два раза в сутки дозу валсартана необходимо увеличивать до 40 мг, 80 мг и 160 мг два раза в сутки в течение следующих нескольких недель.

Данная лекарственная форма не может обеспечить дозировку 20 мг. При необходимости назначения валсартана в дозе 20 мг необходимо воспользоваться лекарственным препаратом, который обеспечивает требуемую разовую дозу. Максимальная доза - 160 мг два раза в сутки. В целом рекомендуется, чтобы доза 80 мг два раза в сутки достигалась в течение

двух недель после начала лечения, а целевая максимальная доза - в течение трех месяцев, исходя из переносимости пациентом валсартана в период титрования дозы. Если возникает симптоматическая артериальная гипотензия или почечная дисфункция, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы. Валсартан можно назначать пациентам, которые лечились другими препаратами, рекомендованными после инфаркта миокарда (например, тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой, бета-блокаторами и статинами). Не рекомендуется одновременный прием тройной комбинации иАПФ, бета-блокаторов и валсартана. Оценка состояния пациентов после инфаркта миокарда всегда должна включать мониторинг функции почек.

Валсартан может применяться для лечения гипертензии у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и риском сердечно-сосудистой недостаточности.

Особые группы пациентов

Артериальная гипертензия у детей и подростков

Дети от 6 до 18 лет

Для детей с массой тела менее 35 кг начальная доза составляет 40 мг один раз в день. Для детей с массой тела 35 кг и более начальная доза составляет 80 мг один раз в день. Дозу следует корректировать в зависимости от действия на артериальное давление. Максимальные дозы, изученные в клинических испытаниях, приведены в таблице ниже. Дозы, превышающие указанные, не были изучены и поэтому не рекомендуются.

Масса тела	Максимальные дозы, изученные в клинических испытаниях
≥18 кг <35 кг	80 мг
≥35 кг < 80 кг	160 мг
≥80кг ≤ 160 кг	320 мг

Дети до 6 лет

Безопасность и эффективность препарата Валсартан у детей младше 6 лет не установлена.

Сердечная недостаточность и недавно перенесенный инфаркт миокарда у детей и подростков

Валсартан не рекомендуется для лечения сердечной недостаточности или недавно перенесенного инфаркта миокарда у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Дети от 6 до 18 лет

Применение у детей с клиренсом креатинина <30 мл/мин или находящихся на диализе не изучалось, поэтому таким пациентам валсартан не рекомендуется. Не требуется коррекции дозы у детей с клиренсом креатинина более 30 мл/мин. Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Взрослые

Нет необходимости коррекции дозы у взрослых пациентов с клиренсом креатинина более 10 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Валсартан противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, билиарным циррозом печени или обструкцией желчных путей. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг.

Способ применения

Валсартан принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к валсартану или к любому из компонентов препарата;
- беременность;
- тяжелая печеночная недостаточность, билиарный цирроз печени и обструкция желчных путей;
- одновременное применение иАПФ или блокаторов (антагонистов) рецепторов ангиотензина II (БРА) с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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 тех, кто получают высокие дозы диуретиков, в отдельных случаях

после начала терапии может наблюдаться симптоматическая гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или объема циркулирующей крови, например, путем снижения дозы диуретика.

При гипотензии пациента следует уложить и, если необходимо, провести внутривенную инфузию солевого раствора. Лечение можно продолжить сразу после стабилизации артериального давления.

Гиперкалиемия

Следует соблюдать осторожность при совместном применении Валсартана с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими калий в виде солей, или другими препаратами, которые могут повысить уровень калия (гепарин и др.). Рекомендуется контролировать содержание калия в крови.

Стеноз почечной артерии

Кратковременное применение Валсартана у 12 пациентов с вазоренальной гипертензией, являющейся вторичной вследствие одностороннего стеноза почечной артерии, не вызвало никаких существенных изменений гемодинамических параметров почек, креатинина сыворотки или азота мочевины крови. Поскольку другие лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), могут повышать уровень мочевины крови и креатинина сыворотки у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии, как мера безопасности рекомендуется мониторинг этих показателей.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Однако, в тяжелых случаях (клиренс креатинина <10 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку опыт применения препарата в этих случаях отсутствует. С осторожностью применять у пациентов, находящихся на гемодиализе. В настоящее время отсутствует опыт по безопасному применению валсартана у пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно. Опыт применения препарата Валсартан у пациентов с трансплантацией почки отсутствует.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью без холестаза Валсартан должен применяться с осторожностью.

Сердечная недостаточность/Постинфарктное состояние

У пациентов с сердечной недостаточностью или постинфарктным состоянием, принимающих Валсартан в обычных дозах, наблюдается незначительное снижение артериального давления, но прекращение терапии из-за длительной симптоматической гипотензии, как правило, не требуется, если соблюдать инструкции по дозированию препарата. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с сердечной недостаточностью или в постинфарктном состоянии, начинающих терапию.

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 РААС, лечение иАПФ или БРА может 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. Не рекомендуется одновременный прием тройной комбинации иАПФ, бета-блокаторов и валсартана.

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с аортальным или митральным стенозом, а также гипертрофической кардиомиопатией. Ангионевротический отек.

Сообщалось о случаях ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовой щели, 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 Валсартана пациентам, у которых развивается ангионевротический отек, и препарат не должен назначаться снова.

Первичный гиперальдостеронизм

Не рекомендовано назначать Валсартан пациентам с первичным гиперальдостеронизмом.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушением функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА или препаратов, содержащих алискирен, не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией. В отдельных случаях, когда совместное применение иАПФ и БРА абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста с обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии

Детский возраст

Применение у детей с нарушением функции почек

Применение у детей с клиренсом креатинина <30 мл/мин и у детей на диализе не изучалось, поэтому у таких пациентов валсартан применять не рекомендуется. Не требуется коррекции дозы у детей с клиренсом креатинина > 30 мл/мин. Следует тщательно контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке. Это особенно касается случаев, когда валсартан применяется при наличии других состояний (например, лихорадка, обезвоживание), способных вызвать нарушение функции почек.

Противопоказано одновременное применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (в т.ч. Валсартана) или иАПФ с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²).

Применение у детей с нарушением функции печени

Как и у взрослых, Валсартан противопоказан у детей при тяжелой печеночной недостаточности, билиарном циррозе печени и при холестазах. Существует ограниченный клинический опыт применения Валсартана у детей с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. У таких пациентов доза валсартана не должна превышать 80 мг.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях не обнаружено имеющих клиническое значение взаимодействий валсартана со следующими лекарственными препаратами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Литий

При одновременном применении иАПФ или БРА с препаратами лития наблюдалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и появление токсических эффектов. Если существует необходимость совместного приема данных лекарственных препаратов, необходим тщательный мониторинг сывороточных концентраций лития. Если мочегонное средство также используется, можно предположить увеличение риска токсичности лития при применении Валсартана.

Препараты, влияющие на CYP 450

Поскольку Валсартан не подвергается существенному метаболизму, клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными препаратами в виде метаболической индукции или угнетения системы цитохрома P450 при совместном применении с валсартаном не наблюдалось. Несмотря на то, что валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы, исследования *in vitro* не продемонстрировали никакого взаимодействия на этом уровне с рядом молекул, которые также имеют высокую степень связывания с белками, а именно диклофенаком, фуросемидом и варфарином.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, препараты, содержащие калий в виде солей и другие препараты, способные повысить уровень калия

Совместное применение с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями поваренной соли, либо с другими препаратами, которые могут увеличить уровень калия (например, гепарин), может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови, а у пациентов с сердечной недостаточностью может повышать уровень сывороточного креатинина. Следует контролировать уровень калия в случае необходимости совместного введения данных препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (> 3 г/сут) и неселективные НПВП

Одновременное применение НПВП и БРА может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта. Кроме того, одновременный прием БРА и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек и увеличению уровня калия в сыворотке крови. В связи с этим рекомендуется контроль функции почек в начале лечения и адекватная гидратация пациента.

Транспортеры

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА или препаратов, содержащих алискирен, не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, с иАПФ или БРА противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применение иАПФ и БРА абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как и другие препараты, напрямую воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), Валсартан нельзя применять при беременности.

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. Сообщалось о случаях спонтанных аборт, 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 валсартана дол-

жен быть немедленно прекращен.

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

Гипертензия во время беременности увеличивает у матери риск развития 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

В исследованиях эмбриофетального развития у мышей, крыс и кроликов фетотоксичность в сочетании с материнской токсичностью у крыс наблюдалась при приеме дозы валсарта-на 600 мг/кг/день, что примерно в 6 раз больше максимальной рекомендуемой дозы для человека при приведении дозы к мг/м^2 (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/м^2 (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/м^2 (расчеты предполагают дозу внутрь 320 мг/день и массу пациента 60 килограмм) доказательств материнской токсичности или фетотоксичности получено не было.

Грудное вскармливание

Отсутствует информация о выделении валсартана с грудным молоком. Однако, в исследованиях на крысах валсартан выделялся в молоко кормящих крыс, поэтому у людей приме-

нение валсартана во время кормления грудью не рекомендуется.

Женщины и мужчины репродуктивного возраста

Как и другие препараты, напрямую воздействующие на РААС, Валсартан 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.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

частота неизвестна: *снижение гемоглобина, *снижение гематокрита, *нейтропения, *[#]тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: *[#]реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Нарушения метаболизма и питания

частота неизвестна: *увеличение содержания калия в крови, *[#]гипонатриемия;
нечасто: [#]гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: [#]головокружение, [#]постуральное головокружение *нечасто* - [#]обмороки, [#]головная боль.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

нечасто: *[#]вертиго.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

частота неизвестна: *[#]васкулит;
часто: [#]ортостатическая гипотензия, [#]гипотензия;
нечасто: [#]сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: *[#]кашель.

Желудочно - кишечные нарушения

нечасто: *боль в животе, [#]диарея, [#]тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна: [#]повышение уровня печеночных ферментов, *повышение уровня печеночных ферментов, включая повышение уровня билирубина в крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

частота неизвестна: *ангионевротический отек, *[#]буллезный дерматит, *[#]сыпь, *[#]зуд;
нечасто: [#]ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

частота неизвестна: *[#]миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: *нарушение функции почек, *почечная недостаточность, *повышение уровня креатинина в сыворотке крови, #увеличение содержания мочевины крови;

часто: #нарушение функции почек, #почечная недостаточность;

нечасто: #острая почечная недостаточность, #повышение уровня креатинина в крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения

нечасто: *#слабость, #астения.

Следующие нежелательные реакции наблюдались в ходе клинических исследований независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: *#артралгия, #абдоминальная боль, *астения, *#боль в спине, *диарея, *головокружение, *головная боль, *#бессонница, *#снижение либидо, #нейтропения, *тошнота, *#отеки, *#фарингит, *#ринит, *#синусит, *#инфекции верхних дыхательных путей, *#вирусные инфекции.

#Об увеличении содержания калия в крови (частота неизвестна) сообщалось в постмаркетинговый период.

Примечание

Сообщалось при: *гипертензии; #сердечной недостаточности и/или постинфарктном состоянии.

Дети от 1 года до 18 лет (гипертензия)

Антигипертензивный эффект валсартана оценивался в двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях у 561 детей от 6 до 18 лет. Не было выявлено значимых отличий по типу, частоте и тяжести побочных эффектов между профилем безопасности для детей в возрасте от 6 до 18 лет и ранее известным профилем безопасности у взрослых пациентов.

Оценка нейрокогнитивной функции и развития у детей в возрасте от 6 до 16 лет не выявила клинически значимого отрицательного влияния после лечения Валсартаном продолжительностью до одного года.

В двойном слепом рандомизированном исследовании у 90 детей в возрасте от 1 года до 6 лет, за которым последовало открытое продление на один год, два человека умерли и наблюдались отдельные случаи выраженного повышения печеночных трансаминаз. Во втором исследовании, в котором были рандомизированы 75 детей в возрасте от 1 года до 6 лет, не было ни одного случая смерти и отмечался один случай выраженного повышения печеночных трансаминаз в течение открытого продления на один год. Эти

случаи имели место в популяции пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями. Не было установлено причинно-следственной связи с приемом Валсартана. У детей в возрасте от 6 до 18 лет с хроническими заболеваниями почек наблюдалась гиперкалиемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Вследствие передозировки Валсартаном может развиваться выраженная артериальная гипотензия, что может привести к угнетению сознания, коллапсу и/или шоку. Если препарат был принят недавно, следует вызвать рвоту. При артериальной гипотензии обычным методом терапии является внутривенное введение солевого раствора. Выведение валсартана из организма путем гемодиализа маловероятно.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA03.

Валсартан является активным специфическим блокатором (антагонистом) рецепторов ангиотензина II (БРА), предназначенным для приема внутрь. Валсартан действует избирательно на рецепторы подтипа AT₁, которые ответственны за действие ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II в плазме вследствие блокады AT₁-рецепторов валсартаном могут стимулировать незаблокированные AT₂-рецепторы, которые уравнивают эффект AT₁-рецепторов. Валсартан не проявляет какой-либо активности агониста в от-

ношении AT_1 -рецепторов, но обладает большим (примерно в 20000 раз) сродством к AT_1 -рецепторам, чем к AT_2 -рецепторам.

Валсартан не угнетает ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и влияет на систему брадикинина. В клинических испытаниях, в которых валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших валсартан, чем у пациентов, получавших ингибитор АПФ (2,6% против 7,9% соответственно). Применение препарата у пациентов с артериальной гипертензией приводит в итоге к снижению артериального давления без влияния на частоту пульса.

Начало гипотензивного действия отмечается в пределах 2 часов, максимум - в пределах 4-6 часов после приема внутрь; продолжительность действия - свыше 24 часов. Максимальный терапевтический эффект развивается через 2-4 недели от начала лечения и сохраняется при длительной терапии. При применении с гидрохлоротиазидом достигается достоверное дополнительное снижение артериального давления.

Внезапная отмена препарата не сопровождается развитием синдрома отмены. Применение препарата приводит к уменьшению случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности, замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, улучшению функционального класса по классификации NYHA, увеличению фракции выброса, а также к уменьшению признаков и симптомов сердечной недостаточности и улучшению качества жизни по сравнению с плацебо. Применение комбинации иАПФ и БРА изучалось в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET и VA NEPHRON-D). Исследование ONTARGET проводилось у пациентов с сердечным или сердечно-сосудистым заболеванием или с сахарным диабетом 2 типа с наличием поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D включало пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не продемонстрировали достоверного благоприятного эффекта в отношении почек и/или сердечно-сосудистой системы, а также смертности, при этом наблюдалось увеличение риска гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом схожих свойств фармакодинамики результаты этих исследований также актуальны для других иАПФ и БРА. Поэтому не следует одновременно применять иАПФ и БРА у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE изучалась возможная польза от добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или БРА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было

прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт в группе алискирена наблюдались чаще, чем в группе плацебо, и сообщения о нежелательных явлениях и изучаемых серьезных нежелательных явлениях (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек) чаще возникали в группе алискирена, чем в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

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, концентрации 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. Значительная часть валсартана не подвергается биотрансформации, только около 20% дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит обнаруживается в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Кинетика элиминации валсартана имеет мультиэкспоненциальный характер ($t_{1/2\alpha} < 1$ ч и $t_{1/2\beta}$ около 9 ч.).

При приеме препарата один раз в сутки кумуляция незначительна. 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/час и его почечный клиренс составляет 0,62 л/час (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. Среднее время достижения максимальной концентрации и период полувыведения валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев одинаковы. Величины площади под кривой «концентрация-время» и максимальной концентрации валсартана увеличиваются линейно и почти пропорционально повышению дозы в пределах диапазона доз 40-160 мг два раза в сутки. Коэффициент кумуляции в среднем равен 1,7. Клиренс валсартана после приема внутрь составляет примерно 4,5 л/час. Возраст не влияет на клиренс препарата у пациентов с сердечной недостаточностью.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пожилые пациенты

У некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста; однако не было показано какой-либо клинической значимости этого.

Пациенты с нарушением функции почек

Для соединений, почечный клиренс которых составляет менее 30% общего плазменного клиренса, отсутствует корреляция между функцией почек и системным воздействием. Поэтому у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина > 10 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. В настоящее время отсутствует опыт по безопасному применению валсартана у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин и у пациентов, находящихся на гемодиализе, поэтому валсартан следует применять с осторожностью у этих пациентов. Однако валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушением функции печени

Около 70% от величины всосавшейся дозы препарата экскретируется с желчью, преимущественно в неизменном виде. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью наблюдается увеличение в два раза AUC по сравнению со здоровыми людьми. Тем не менее, корреляция между концентрацией валсартана в плазме и степенью нарушения функции печени не обнаружена. Применение валсартана не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Педиатрические пациенты

В исследовании у 26 детей с артериальной гипертензией (в возрасте от 1 до 16 лет), получавших однократную дозу суспензии валсартана (в среднем 0,9-2 мг/кг, максимальная доза 80 мг), клиренс (л/час/кг) валсартана был сопоставим у детей разного возраста внутри возрастной группы 1-16 лет и аналогичен таковому у взрослых, получавших препарат в той же лекарственной форме.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кросповидон (тип А)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Лактоза моногидрат

Повидон (К-30)

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Целлюлоза микрокристаллическая

Пленкообразователь (розовый)(гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза, лактоза моногидрат, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль), окрашивающий пигмент: титана диоксид E171, железа оксид красный E172, железа оксид желтый E172)

или

Пленкообразователь (желтый) (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль), окрашивающий пигмент: титана диоксид E171, железа оксид красный E172, железа оксид желтый E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

Первичная упаковка: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и алюминиевой фольги.

Вторичная упаковка: 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№ 10х3).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, 222518, Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64.
Тел/факс +375 (177) 735612, 744280

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»
222518, Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64.
Тел/факс +375 (177) 735612, 744280

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации

10. Дата пересмотра текста