

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Валсартан

**Регистрационный номер:** ЛП-004658

**Торговое наименование:** Валсартан

**Международное непатентованное наименование (МНН):** валсартан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

#### Дозировка 40 мг

*действующее вещество:* валсартан – 40,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 17,4 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 16,0 мг; повидон К-30 – 2,0 мг; кроскармеллоза натрия – 3,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,8 мг; магния стеарат – 0,8 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 1,500 мг, тальк – 0,500 мг, титана диоксид – 0,265 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,225 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,010 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %), – 2,5 мг].

#### Дозировка 80 мг

*действующее вещество:* валсартан – 80,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 34,8 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 32,0 мг; повидон К-30 – 4,0 мг; кроскармеллоза натрия – 6,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,6 мг; магния стеарат – 1,6 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 3,000 мг, тальк – 1,000 мг, титана диоксид – 0,530 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,450 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,020 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %), – 5,0 мг].

#### Дозировка 160 мг

*действующее вещество:* валсартан – 160,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 69,6 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 64,0 мг; повидон К-30 – 8,0 мг; кроскармеллоза натрия – 12,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,2 мг; магния стеарат – 3,2 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 6,000 мг, тальк – 2,000 мг, титана диоксид – 1,060 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,900 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,040 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %), – 10,0 мг].

### Дозировка 320 мг

*действующее вещество:* валсартан – 320,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 139,2 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 128,0 мг; повидон К-30 – 16,0 мг; кроскармеллоза натрия – 24,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 6,4 мг; магния стеарат – 6,4 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 12,000 мг, тальк – 4,000 мг, титана диоксид – 2,120 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 1,800 мг, железа оксид красный (железа оксид) – 0,080 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (10,6 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %), железа оксид красный (железа оксид) (0,4 %), – 20,0 мг].

### **Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Ангиотензина II рецепторов антагонист

### **Код АТХ**

C09CA03

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

Валсартан – активный специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II), предназначенный для приема внутрь. Избирательно блокирует рецепторы подтипа АТ<sub>1</sub>, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Следствием блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные АТ<sub>2</sub>-рецепторы. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ<sub>1</sub> примерно в 20000 раз выше, чем к рецепторам подтипа АТ<sub>2</sub>. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Вероятность возникновения кашля при применении валсартана очень низкая, что связано с отсутствием влияния на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который отвечает за деградацию брадикинина. Сравнение валсартана с ингибитором АПФ демонстрирует, что частота развития сухого кашля достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже у пациентов, принимающих валсартан, чем у пациентов, принимающих ингибитор АПФ (2,6 % против 7,9 %, соответственно). В группе пациентов, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это нежелательное явление отмечалось в 19,5 % случаев, а при лечении тиазидным диуретиком – в 19,0 % случаев, в то время как в группе пациентов, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5 % случаев ( $p < 0,05$ ).

#### ***Применение при артериальной гипертензии у пациентов старше 18 лет***

При лечении валсартаном пациентов с артериальной гипертензией отмечается снижение артериального давления (АД), не сопровождающееся изменением частоты сердечных сокращений.

После приема внутрь разовой дозы валсартана у большинства пациентов начало антигипертензивного действия наблюдается в течение 2-х часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 часов и сохраняется более 24 часов. При повторном применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2-4 недель, и поддерживается на

достигнутом уровне в ходе длительной терапии. В случае одновременного применения валсартана с гидрохлоротиазидом достигается достоверное дополнительное снижение АД. Резкое прекращение применения валсартана не сопровождается значительным повышением АД или другими нежелательными явлениями. У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, принимающих валсартан в дозе 160-320 мг в сутки, отмечается значительное снижение протеинурии (36-44 %).

#### *Применение после острого инфаркта миокарда у пациентов старше 18 лет*

При применении валсартана в течение двух лет у пациентов, которые начали принимать его в период от 12 часов до 10 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда (осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка), снижаются показатели общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и увеличивается время до первой госпитализации по поводу обострения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), повторного инфаркта миокарда, внезапной остановки сердца и инсульта (без летального исхода). Профиль безопасности валсартана у пациентов с острым инфарктом миокарда сходен с таковым при других состояниях.

#### *Применение при ХСН у пациентов старше 18 лет*

При применении валсартана (в средней суточной дозе 254 мг) в течение двух лет у пациентов с ХСН II (62 %), III (36 %) и IV (2 %) функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 40 % и внутренним диастолическим диаметром левого желудочка более 2,9 см/м<sup>2</sup>, получающих стандартную терапию, включая ингибиторы АПФ (93 %), диуретики (86 %), дигоксин (67 %) и бета-адреноблокаторы (36 %), отмечается достоверное снижение (на 27,5 %) риска госпитализации по поводу обострения течения ХСН.

У пациентов, не получавших ингибиторы АПФ, отмечается значительное снижение показателя общей смертности (на 33 %), сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанной с ХСН (время до наступления первого сердечно-сосудистого события), которые оцениваются по следующим показателям: смерть, внезапная смерть с проведением реанимации, госпитализация по поводу обострения течения ХСН, внутривенное введение инотропных или сосудорасширяющих препаратов в течение 4 или более часов без госпитализации (на 44 %). В группе пациентов, получающих ингибиторы АПФ (без бета-адреноблокаторов), на фоне лечения валсартаном не наблюдается снижения показателей общей смертности, однако уменьшаются показатели сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанной с ХСН на 18,3 %.

Механизм действия валсартана при ХСН основан на его способности устранять отрицательные последствия хронической гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и его главного эффектора – ангиотензина II, а именно: вазоконстрикцию; задержку жидкости в организме; пролиферацию клеток, ведущую к ремоделированию органов-мишеней (сердце, почки, сосуды); стимуляцию избыточного синтеза гормонов, действующих синергично с РААС (катехоламинов, альдостерона, вазопрессина, эндотелина). На фоне применения валсартана при ХСН уменьшается преднагрузка, снижается давление заклинивания в легочных капиллярах и диастолическое давление в легочной артерии, повышается сердечный выброс. Наряду с гемодинамическими эффектами валсартан, за счет опосредованной блокады синтеза альдостерона, уменьшает задержку натрия и воды в организме.

В целом, применение валсартана приводит к уменьшению числа госпитализаций по поводу ХСН, замедлению прогрессирования ХСН, улучшению функционального класса ХСН по классификации NYHA, увеличению фракции выброса левого желудочка, а также уменьшению выраженности признаков и симптомов сердечной недостаточности и улучшению качества жизни по сравнению с плацебо.

### *Применение у пациентов старше 18 лет с артериальной гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе*

При применении валсартана и изменении образа жизни отмечалось статистически достоверное снижение риска развития сахарного диабета у данной категории пациентов. Валсартан не оказывал влияния на частоту летальных исходов в результате сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда и ишемических атак без летального исхода, на частоту госпитализаций по причине сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и артериальной гипертензией, отличающихся по возрасту, полу и расовой принадлежности.

У пациентов, получавших валсартан, риск развития микроальбуминурии был достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших данную терапию. Рекомендуемая начальная доза валсартана у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе – 80 мг один раз в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 160 мг.

### *Применение у детей и подростков от 6 до 18 лет при артериальной гипертензии*

У детей и подростков от 6 до 18 лет валсартан обеспечивает дозозависимое, плавное снижение АД. При применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в течение 2 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) валсартана в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %. При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48 %, хотя, начиная примерно с 8-го часа после приема препарата, концентрация валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи.

#### *Распределение*

Объем распределения валсартана в период равновесного состояния после внутривенного введения составляет около 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97 %), преимущественно с альбуминами.

#### *Метаболизм*

Валсартан не подвергается существенной биотрансформации, только около 20 % принятой внутрь дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

#### *Выведение*

Валсартан выводится двухфазно:  $\alpha$ -фаза с периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) менее 1 часа и  $\beta$ -фаза с  $T_{1/2}$  около 9 часов. Валсартан выводится в основном в неизменном виде через кишечник (около 83 %) и почками (около 13 %). После внутривенного введения, плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30 % общего клиренса).  $T_{1/2}$  валсартана составляет 6 часов.

В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении валсартана изменений фармакокинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана один раз в сутки кумуляция незначительная. Концентрации валсартана в плазме крови у мужчин и женщин были одинаковы.

## **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

### *Пациенты с ХСН*

У данной категории пациентов время достижения  $C_{max}$  и  $T_{1/2}$  сходны с таковыми у здоровых добровольцев. Повышение AUC и  $C_{max}$  прямо пропорционально увеличению дозы препарата (с 40 мг до 160 мг 2 раза в сутки). Фактор кумуляции составляет в среднем 1,7. При приеме внутрь клиренс валсартана составляет приблизительно 4,5 л/час. Возраст пациентов с ХСН не оказывает влияния на клиренс валсартана.

### *Пациенты в возрасте старше 65 лет*

У некоторых пациентов в возрасте старше 65 лет системная биодоступность валсартана выше таковой у пациентов молодого возраста, что, однако, не имеет клинического значения.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Не было выявлено корреляции между функцией почек и системной биодоступностью валсартана. У пациентов с нарушением функции почек и скоростью клубочковой фильтрации более 10 мл/мин коррекции дозы не требуется. В настоящее время нет данных о применении валсартана у пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Около 70 % всосавшейся дозы валсартана выводится через кишечник (с желчью), преимущественно в неизменном виде. Валсартан не подвергается значительной биотрансформации. У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени отмечается повышение биодоступности (AUC) валсартана в два раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако не наблюдается корреляции значений AUC валсартана со степенью нарушения функции печени.

Применение валсартана у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучалось.

### *Пациенты от 6 до 18 лет*

Фармакокинетические свойства валсартана у детей и подростков от 6 до 18 лет не отличаются от фармакокинетических свойств валсартана у пациентов старше 18 лет.

## **Показания для применения**

### *Взрослые*

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) у взрослых пациентов, получающих стандартную терапию одним или несколькими препаратами из следующих фармакотерапевтических групп: диуретики, сердечные гликозиды, а также ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы. Применение каждого из перечисленных препаратов не является обязательным. Оценка состояния пациентов с ХСН должна включать оценку функции почек;
- для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

### *Дети и подростки от 6 до 18 лет*

- артериальная гипертензия.

## **Противопоказания для применения**

- повышенная чувствительность к валсартану или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаза;

- возраст до 6 лет;
- возраст от 6 до 18 лет – по всем показаниям, кроме артериальной гипертензии (эффективность и безопасность применения не установлены);
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность, период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки;
- первичный гиперальдостеронизм;
- соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли;
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота);
- пациенты с клиренсом креатинина (КК) менее 10 мл/мин (нет клинических данных);
- пациенты в возрасте от 6 до 18 лет с КК менее 30 мл/мин, в том числе находящиеся на гемодиализе;
- пациенты с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени небилиарного генеза без явлений холестаза;
- пациенты с ХСН II-IV функционального класса (по NYHA), функция почек которых зависит от состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- пациенты с митральным или аортальным стенозом;
- пациенты с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией;
- пациенты после трансплантации почки;
- пациенты с наследственным ангионевротическим отеком, либо ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии АРА II или ингибиторами АПФ (следует соблюдать особую осторожность);
- одновременное применение с другими средствами, ингибирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

При назначении любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать женщин детородного возраста о потенциальной опасности применения этих препаратов во время беременности.

Как и любой другой препарат, оказывающий влияние на РААС, препарат Валсартан не должен применяться у женщин, планирующих беременность или во время беременности.

Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода. Действие ингибиторов АПФ (препаратов, также оказывающих влияние на РААС) на плод, в случае их применения во втором и третьем триместре беременности, может приводить к его повреждению и гибели. По ретроспективным данным, при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности повышается риск рождения детей с врожденными дефектами. Имеются сообщения о самопроизвольных абортах, олигогидрамнионе и нарушениях функции почек у новорожденных, матери которых во время беременности по неосторожности принимали валсартан.

Если беременность диагностирована в период лечения препаратом Валсартан, следует отменить лечение как можно быстрее.

#### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. Поэтому противопоказано применять препарат Валсартан в период грудного вскармливания.

### *Фертильность*

Отсутствуют данные о влиянии валсартана на фертильность человека. При исследовании на животных не наблюдалось эффектов воздействия валсартана на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Внутри, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой.

#### ***Взрослые***

##### *Артериальная гипертензия*

Препарат Валсартан может быть назначен в дозе 40 мг, 80 мг, 160 мг, 320 мг.

Рекомендуемая начальная доза препарата Валсартан составляет 80 мг 1 раз в сутки, вне зависимости от расовой принадлежности, возраста и пола пациента. Антигипертензивный эффект отмечается в первые 2 недели лечения; максимальный эффект развивается через 4 недели.

Тем пациентам, у которых не удается достичь адекватного терапевтического ответа, суточная доза препарата Валсартан может быть постепенно увеличена до максимальной суточной дозы 320 мг, или необходимо дополнительно применять диуретические средства.

##### *Хроническая сердечная недостаточность*

Рекомендуемая начальная доза препарата Валсартан составляет 40 мг 2 раза в сутки. Дозу препарата следует постепенно увеличить в течение как минимум 2 недель до 80 мг 2 раза в сутки, а при хорошей переносимости – до 160 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема. При этом может потребоваться снижение дозы одновременно принимаемых диуретиков.

##### *Для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда*

Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования возможно применение валсартана в другой лекарственной форме: таблетки по 40 мг с риской или капсулы по 20 мг (для дозировки 20 мг).

Лечение следует начинать в течение 12 часов после перенесенного инфаркта миокарда.

Начальная доза составляет 20 мг 2 раза в сутки. Последующее повышение дозы (40 мг, 80 мг, 160 мг 2 раза в сутки) проводится постепенно в течение нескольких последующих недель, до достижения целевой дозы 160 мг 2 раза в сутки. Как правило, рекомендуется увеличение дозы до 80 мг 2 раза в сутки к концу второй недели лечения. Достижение максимальной целевой дозы по 160 мг 2 раза в сутки рекомендуется к концу третьего месяца терапии препаратом Валсартан. Увеличение дозы зависит от переносимости препарата Валсартан в период подбора дозы. Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема.

В случае развития артериальной гипотензии, сопровождающейся клиническими проявлениями, или нарушений функции почек следует рассмотреть вопрос снижения дозы.

Оценка состояния пациентов в период после перенесенного инфаркта миокарда должна включать оценку функции почек.

##### *Применение у пациентов с нарушениями функции почек*

У пациентов с нарушениями функции почек при КК более 10 мл/мин коррекции дозы препарата Валсартан не требуется. Одновременный прием валсартана с алискиреном противопоказан пациентам с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

В настоящее время нет данных о применении валсартана у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

#### *Применение у пациентов с нарушениями функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени небилиарного генеза без явлений холестаза препарат Валсартан следует применять с осторожностью, суточная доза не должна превышать 80 мг.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарным циррозом и холестазом применение препарата Валсартан противопоказано.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)*

У пациентов в возрасте старше 65 лет коррекции дозы препарата Валсартан не требуется.

#### **Дети и подростки от 6 до 18 лет**

##### *Артериальная гипертензия*

Рекомендуемая начальная доза препарата Валсартан у детей и подростков от 6 до 18 лет составляет 40 мг 1 раз в сутки при массе тела ребенка менее 35 кг и 80 мг 1 раз в сутки при массе тела ребенка более 35 кг. Дозу рекомендовано корректировать с учетом снижения АД.

Максимальные рекомендованные суточные дозы:

при массе тела  $\geq 8$  кг < 35 кг – 80 мг,

при массе тела  $\geq 35$  кг < 80 кг – 160 мг,

при массе тела  $\geq 80$  кг < 160 кг – 320 мг.

Применение более высоких доз не рекомендовано.

##### *Применение у пациентов от 6 до 18 лет с нарушением функции почек*

У пациентов от 6 до 18 лет с нарушением функции почек при КК менее 30 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, применение валсартана не изучалось, поэтому применение препарата у данной группы пациентов не рекомендуется. У пациентов от 6 до 18 лет при КК более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. Во время приема препарата Валсартан следует тщательно контролировать функцию почек и содержание калия в плазме крови.

##### *Применение у пациентов от 6 до 18 лет с нарушением функции печени*

Как и для взрослых пациентов применение препарата Валсартан противопоказано для пациентов от 6 до 18 лет с тяжелыми нарушениями функции печени, билиарным циррозом и холестазом. Опыт применения валсартана у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени ограничен. Не следует превышать дозу 80 мг у данной группы пациентов.

#### **Побочное действие**

У пациентов с артериальной гипертензией в контролируемых клинических исследованиях частота нежелательных явлений была сравнима с плацебо. Отсутствуют данные о зависимости частоты какого-либо из нежелательных явлений от дозы или продолжительности лечения, а также пола, возраста или расовой принадлежности. Профиль безопасности валсартана у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 18 лет не отличается от профиля безопасности валсартана у взрослых пациентов.

Ниже приведены нежелательные явления, которые наблюдались в ходе клинических исследований, а также при применении валсартана в клинической практике.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто  $\geq 1/10$ ;

часто от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ;

нечасто от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ;

редко от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ;

очень редко  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Для всех нежелательных явлений, выявленных в клинической практике и при анализе лабораторных показателей, частоту развития которых установить невозможно, использовалась градация «частота неизвестна».

***Пациенты с артериальной гипертензией***

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

частота неизвестна – снижение гемоглобина, гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна – реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

частота неизвестна – повышение содержания калия в плазме крови, гипонатриемия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

нечасто – вертиго.

*Нарушения со стороны сосудов:*

частота неизвестна – васкулит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

нечасто – кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

нечасто – боли в животе.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

частота неизвестна – нарушение функции печени, включая повышение концентрации билирубина в плазме крови.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

очень редко – ангионевротический отек, кожная сыпь, кожный зуд;

частота неизвестна – буллезный дерматит.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

частота неизвестна – миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

частота неизвестна – нарушения функции почек, повышение концентрации креатинина в плазме крови.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

нечасто – повышенная утомляемость.

Также в ходе клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией наблюдались следующие нежелательные явления, причинно-следственная связь которых с приемом валсартана не установлена: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, бессонница, снижение либидо, тошнота, периферические отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

***Пациенты после перенесенного острого инфаркта миокарда и/или при ХСН***

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

частота неизвестна – тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

частота неизвестна – реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

нечасто – гиперкалиемия;

частота неизвестна – повышение содержания калия в плазме крови, гипонатриемия.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто – головокружение, постуральное головокружение;

нечасто – обморок, головная боль.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

нечасто – вертиго.

*Нарушения со стороны сердца:*

нечасто – усиление симптомов хронической сердечной недостаточности.

*Нарушения со стороны сосудов:*

часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия;

частота неизвестна – васкулит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

нечасто – кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

нечасто – тошнота, диарея.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

частота неизвестна – нарушение функции печени.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

очень редко – ангионевротический отек;

частота неизвестна – кожная сыпь, кожный зуд, буллезный дерматит.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

редко – рабдомиолиз;

частота неизвестна – миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

часто – нарушение функции почек;

нечасто – острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови;

частота неизвестна – повышение содержания азота мочевины в плазме крови.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

нечасто – астения, повышенная утомляемость.

Также в ходе клинических исследований у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда и/или при ХСН наблюдались следующие нежелательные явления, причинно-следственная связь которых с приемом валсартана не установлена: артралгия, боль в животе, боль в спине, астения, бессонница, снижение либидо, нейтропения, периферические отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

При передозировке валсартана основным симптомом является выраженное снижение АД, которое может привести к угнетению сознания, коллапсу и/или шоку.

### *Меры по оказанию помощи при передозировке*

Симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. При случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. В случае возникновения выраженного снижения АД в качестве терапии необходимо внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида, пациента следует уложить, приподняв ноги, на необходимый для терапии период времени, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль деятельности сердца и дыхательной системы, объема циркулирующей крови (ОЦК) и количества выделяемой мочи.

Валсартан не выводится с помощью гемодиализа.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами**

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствуют клинически значимые взаимодействия со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином,

фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, глибенкламидом.

#### *Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена*

Одновременное применение АРА II, включая валсартан, с другими средствами, оказывающими влияние на РААС, связано с повышенной частотой развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется проводить контроль АД, функции почек и содержания электролитов у пациентов, принимающих препарат Валсартан и другие лекарственные средства, оказывающие влияние на РААС.

Противопоказано одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

При применении валсартана одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) возможно уменьшение его антигипертензивного действия. При применении АРА II одновременно с НПВП возможно ухудшение функции почек и увеличение содержания калия в плазме крови. При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП до начала лечения необходимо провести оценку функции почек и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

#### *Белки-переносчики*

По результатам исследования *in vitro* на культурах клеток печени валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. При одновременном применении валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличиваться системная экспозиция валсартана (C<sub>max</sub> и AUC).

#### *Препараты лития*

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое увеличение содержания лития в плазме крови и усиление, в связи с этим, токсических проявлений. Из-за отсутствия опыта применения валсартана с литием их одновременный прием не рекомендуется. При необходимости одновременного применения препарата Валсартан и препаратов лития необходимо проводить контроль содержания лития в плазме крови.

#### *Лекарственные средства, которые могут привести к увеличению содержания калия в плазме крови*

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (в том числе спиронолактона, эплеренона, триамтерена, амилорида), препаратов калия или солей, содержащих калий, а также других препаратов, способных увеличивать содержание калия (например, гепарин и др.), может привести к увеличению содержания калия в плазме крови, а у пациентов с сердечной недостаточностью – к увеличению концентрации креатинина плазмы крови. Если такое комбинированное лечение признано необходимым, следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

#### *Применение у детей и подростков от 6 до 18 лет*

У детей и подростков артериальная гипертензия часто связана с нарушением функции почек. У пациентов данной категории рекомендовано с осторожностью применять валсартан одновременно с другими препаратами, влияющими на РААС, так как это может привести к увеличению содержания калия в плазме крови. Следует проводить регулярный контроль функции почек и содержания калия в плазме крови у пациентов данной группы.

### **Особые указания**

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Опыт безопасного применения валсартана у пациентов с КК менее 10 мл/мин и у пациентов, находящихся на гемодиализе, отсутствует, поэтому применять препарат

Валсартан у таких пациентов необходимо с осторожностью. У пациентов с КК более 10 мл/мин коррекция дозы не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени без явлений холестаза применять валсартан необходимо с осторожностью.

#### *Гиперкалиемия*

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать повышение содержания калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

#### *Трансплантация почки*

Данных по безопасности применения валсартана у пациентов, перенесших трансплантацию почки, нет.

#### *Дефицит в организме натрия и/или снижение ОЦК*

У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или сниженным ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения валсартаном может развиваться артериальная гипотензия, сопровождающаяся клиническими проявлениями. Перед началом лечения препаратом Валсартан следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или восполнить ОЦК, в том числе путем уменьшения дозы диуретика.

#### *Стеноз почечной артерии*

Применение валсартана коротким курсом у пациентов с реноваскулярной гипертензией, развившейся вторично вследствие одностороннего стеноза артерии единственной почки, не приводит к сколько-нибудь существенному изменению показателей почечной гемодинамики, концентрации креатинина плазмы крови или азота мочевины крови. Однако, учитывая, что другие лекарственные средства, влияющие на РААС, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, в качестве меры предосторожности рекомендуется контроль этих показателей.

#### *Первичный гиперальдостеронизм*

Валсартан неэффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.

#### *Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*

Как и при приеме других вазодилатирующих средств следует соблюдать осторожность при приеме препарата Валсартан у пациентов с аортальным или митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

#### *Беременность*

Прием АРА II противопоказан во время беременности. Пациенткам, планирующим беременность, необходимо подобрать лечение альтернативными лекарственными средствами, имеющими подтвержденный профиль безопасности при применении в период беременности. Если беременность диагностирована в период лечения препаратом Валсартан, его следует отменить как можно быстрее и назначить альтернативное лечение.

#### *ХСН/период после перенесенного инфаркта миокарда*

У пациентов с ХСН или после перенесенного инфаркта миокарда, начинающих лечение валсартаном, часто отмечается некоторое снижение АД, в связи с чем рекомендуется контроль АД в начале терапии. При условии соблюдения рекомендаций по режиму дозирования обычно не возникает необходимости отмены валсартана по причине артериальной гипотензии. Оценка состояния пациентов с ХСН должна включать оценку функции почек.

Вследствие ингибирования РААС у некоторых пациентов возможны нарушения функции почек. У пациентов с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA, функция почек которых зависит от состояния РААС, лечение ингибиторами АПФ и АРА II может сопровождаться олигурией и/или нарастанием азотемии и, в редких случаях, развитием острой почечной недостаточности и/или летальным исходом. Поэтому у данных категорий пациентов перед применением препарата Валсартан, а также периодически во время лечения, необходимо проводить оценку функции почек.

#### *Комбинированная терапия при артериальной гипертензии*

При артериальной гипертензии препарат Валсартан может применяться в монотерапии, а также совместно с другими гипотензивными средствами, в частности, с диуретиками.

#### *Комбинированная терапия в период после перенесенного инфаркта миокарда*

Возможно применение препарата Валсартан в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми после перенесенного инфаркта миокарда, а именно тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и диуретиками. У данной категории пациентов не рекомендуется применять препарат Валсартан одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку данная комбинированная терапия не имеет преимуществ перед монотерапией валсартаном или ингибитором АПФ в отношении показателей общей смертности по любой причине.

#### *Комбинированная терапия при ХСН*

При ХСН препарат Валсартан может применяться как в монотерапии, так и одновременно с другими средствами – диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или бета-адреноблокаторами.

У данной категории пациентов не рекомендуется применение тройной комбинированной терапии ингибитором АПФ, бета-адреноблокатором и препаратом Валсартан.

#### *Ангионевротический отек, включая отек Квинке*

Ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых связок, приводящий к обструкции дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки и/или отек языка, встречался у пациентов, получавших валсартан; у некоторых из этих пациентов ранее возникал ангионевротический отек на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата Валсартан в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно прекращен, после чего в будущем нельзя принимать препараты, содержащие валсартан.

#### *Двойная блокада РААС*

При лечении препаратами, влияющими на РААС, особенно при их комбинации, у чувствительных пациентов сообщалось о выраженном снижении АД, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и изменении функции почек (включая острую почечную недостаточность). Требуется соблюдать осторожность при комбинации АРА II, включая валсартан, с другими препаратами, блокирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

Одновременный прием АРА II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) противопоказан.

#### *Другие условия стимуляции РААС (для дозы 320 мг)*

Для пациентов, у которых функция почек может зависеть от активности РААС (например, пациенты с тяжелой врожденной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ связано с проявлением олигурии и/или прогрессирующей азотемии и в редких случаях с острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Поскольку валсартан является АРА II, нельзя исключить, что его применение может быть связано с нарушением функции почек.

### ***Дети и подростки от 6 до 18 лет***

#### ***Нарушение функции почек***

У пациентов от 6 до 18 лет с нарушением функции почек при КК менее 30 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, применение валсартана не изучалось, поэтому применение препарата Валсартан у данной группы пациентов не рекомендуется. У пациентов от 6 до 18 лет при КК более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. Во время приема препарата Валсартан следует тщательно контролировать функцию почек и содержание калия в плазме крови. В особенности данные меры предосторожности необходимо соблюдать при приеме препарата Валсартан на фоне повышенной температуры или при сниженном ОЦК, так как в данном случае возможно развитие нарушений функции почек.

#### ***Нарушение функции печени***

Как и для взрослых пациентов, применение препарата Валсартан противопоказано для пациентов от 6 до 18 лет с тяжелыми нарушениями функции печени, билиарным циррозом и холестазом. Опыт применения валсартана у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени ограничен. Не следует превышать дозу 80 мг у данной группы пациентов.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Поскольку на фоне терапии препаратом Валсартан возможно развитие таких нежелательных явлений как головокружение или обморок, пациентам, принимающим препарат Валсартан, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг, 160 мг и 320 мг.

5, 14, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 или 98 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

3 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток, 1, 2, 4, 6 или 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, 1, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель/организация, принимающая претензии**

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Адрес производства:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Адрес для направления претензий потребителей:

199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38