

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 АТ₁, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Следствием блокады АТ₁-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные АТ₂-рецепторы. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении АТ₁-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ₁ примерно в 20000 раз выше, чем к рецепторам подтипа АТ₂. 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/м², 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: α -фаза с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) менее 1 часа и β -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 м²);
- 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 м²).

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 ≥ 8 кг < 35 кг – 80 мг,

при массе тела ≥ 35 кг < 80 кг – 160 мг,

при массе тела ≥ 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 м²).

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_{\max} 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 м²) 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:

Представитель АО «ВЕРТЕКС»

С. А. Копатько