

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ВАНАТЕКС**

**(VANATEX)**

## **Склад:**

*діюча речовина: valsartan;*

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 або 160 мг валсартану;

*допоміжні речовини:*

ядро: лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка таблетки 80 мг (Mixture for coating the tablets - Type 2): гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172);

оболонка таблетки 160 мг (Mixture for coating the tablets - Type 1): гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 80 мг: рожеві круглі двоопуклі таблетки з рискою, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 160 мг: світло-коричневі довгасті двоопуклі таблетки з рискою, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ C09C A03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Валсартан є перорально активним, сильним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (Ang II). Він діє вибірково на підтип рецепторів AT<sub>1</sub>, який відповідає за дію ангіотензину II. Збільшені рівні Ang II у плазмі крові після блокади рецептора AT<sub>1</sub> валсартаном

можуть стимулювати неблокований рецептор  $AT_2$ , який, цілком імовірно, нейтралізує дію рецептора  $AT_1$ . Валсартан не проявляє активності часткового агоніста щодо рецептора  $AT_1$  і має значно більшу (приблизно 20 000-кратну) спорідненість із рецептором  $AT_1$ , ніж із рецептором  $AT_2$ .

Невідомо, чи зв'язується валсартан з іншими рецепторами гормонів або іонними каналами, які, як відомо, відіграють важливу роль у серцево-судинній регуляції, чи блокує їх.

Валсартан не пригнічує АПФ (також відомий як кіназа II), який перетворює Ang I в Ang II і руйнує брадикінін. Оскільки не відбувається впливу на АПФ і потенціювання брадикініну або білкової речовини, антагоністи ангіотензину II навряд чи можуть бути пов'язані з кашлем.

### *Артеріальна гіпертензія*

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

У більшості пацієнтів після прийому одноразової пероральної дози антигіпертензивна активність спостерігається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4-6 годин. Гіпотензивний (протигіпертонічний) ефект зберігається протягом 24 годин після прийому препарату. При повторному прийомі доз препарату гіпотензивний ефект в основному зберігається протягом 2 тижнів, а максимальний ефект досягається протягом 4 тижнів і зберігається протягом тривалого лікування. У поєднанні з гідрохлоротіазидом досягається суттєве додаткове зниження артеріального тиску.

Швидка відміна валсартану не пов'язана з «рикошетною» артеріальною гіпертензією або іншими небажаними клінічними явищами.

### *Нещодавно перенесений інфаркт міокарда*

Результати дослідження продемонстрували ефективність валсартану, як і каптоприлу, у зниженні загальної летальності після інфаркту міокарда. Валсартан виявився також ефективним у зниженні летальності від серцево-судинної патології, зниженні кількості випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності та повторного інфаркту міокарда. Профіль безпеки валсартану відповідав перебігу хвороби пацієнтів, які лікувалися після встановленого інфаркту міокарда.

### *Серцева недостатність*

Пацієнти, які лікувалися валсартаном, продемонстрували значне поліпшення щодо ознак та симптомів серцевої недостатності, включаючи задишку, втому, набряк і хрипи, порівняно з тими, хто лікувався плацебо. Хворі з хронічною серцевою недостатністю, які лікувалися валсартаном, мали кращу якість життя від початкового до кінцевого показника порівняно з пацієнтами, які лікувалися плацебо. Фракція викиду у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, була значно більшою, а кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка суттєво зменшився від початкового до кінцевого показника порівняно з пацієнтами, які лікувалися плацебо.

### *Діти*

Антигіпертензивний ефект валсартану оцінювали у 4 рандомізованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях у 561 дитини віком від 6 до 18 років та у 165 дітей віком від 1 до 5 років.

6 років. Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів та ожиріння були найчастішим основними медичними умовами, що спричиняють артеріальну гіпертензію у дітей, включених у ці дослідження.

#### *Клінічний досвід щодо застосування дітям віком від 6 років*

У ході клінічного дослідження з участю 261 дитини з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років пацієнти з масою тіла < 35 кг отримували 10, 40 або 80 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози), пацієнти з масою тіла ≥ 35 кг отримували 20, 80 і 160 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози). У кінці 2 тижня валсартан знижував систолічний та діастолічний артеріальний тиск залежно від дози. У цілому три рівні дози валсартану (низька, середня та висока) достовірно знижували систолічний артеріальний тиск на 8, 10, 12 мм рт.ст. від початкового рівня відповідно.

#### *Клінічний досвід щодо застосування дітям віком до 6 років*

Валсартан не рекомендується для застосування цієї вікової категорії.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Після перорального прийому одного валсартану максимальні концентрації валсартану у плазмі крові досягаються через 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Їжа зменшує вплив валсартану (що визначається за середньою концентрацією в сечі/AUC) приблизно на 40 %, а максимальну концентрацію у плазмі крові ( $C_{\text{макс}}$ ) – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після прийому дози концентрація валсартану у плазмі крові подібна у групі пацієнтів, які приймали їжу, та у групі пацієнтів, які приймали препарат натще. Проте таке зменшення середньої концентрації в сечі не супроводжується клінічно значущим зменшенням терапевтичного ефекту, і тому валсартан можна приймати або з їжею, або без їжі.

##### *Розподіл*

Рівноважний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється інтенсивно у тканинах. Валсартан сильно зв'язується з протеїнами сироватки крові (94-97 %), в основному з сироватковим альбуміном.

##### *Біотрансформація*

Валсартан не біотрансформується у повному обсязі, оскільки тільки близько 20 % дози відновлюється у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт був виявлений у плазмі крові в низьких концентраціях (менше 10 % середньої концентрації валсартану в сечі). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

##### *Виділення*

Валсартан демонструє багатоекспоненціальну кінетику розпаду ( $t_{1/2\alpha}$  < 1 год і  $t_{1/2\beta}$  близько 9 годин). Валсартан головним чином виділяється жовчними шляхами з калом (приблизно 83 % дози) та нирками із сечею (приблизно 13 % дози), в основному у незміненому вигляді. Після

внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/год, а його нирковий кліренс становить 0,62 л/год (близько 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

#### *Пацієнти з серцевою недостатністю*

Середній час до максимальної концентрації та період напіввиведення валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю подібні до таких, що спостерігалися у здорових добровольців. Показники AUC і  $C_{\text{макс}}$  валсартану майже пропорційні (однакові) при дозі, що перевищує діапазон клінічних доз (від 40 до 160 мг два рази на добу). Середній коефіцієнт кумуляції становить приблизно 1,7. Явний кліренс валсартану після перорального прийому становить приблизно 4,5 л/год. Вік не впливає на явний кліренс у пацієнтів із серцевою недостатністю.

#### *Особливі групи пацієнтів*

##### *Пацієнти літнього віку*

Дещо більший системний вплив валсартану спостерігався у деяких пацієнтів літнього віку, ніж в осіб молодого віку; однак це не мало ніякого клінічного значення.

##### *Порушення функції нирок*

Як і передбачалося із речовиною, нирковий кліренс якої становить лише 30 % від загального кліренсу плазми крові, ніякого взаємозв'язку не відзначалося між функцією нирок і системним впливом валсартану. Тому підбір дози не потрібний пацієнтам із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $> 10$  мл/хв). На даний час немає досвіду безпечного застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну  $< 10$  мл/хв і пацієнтам, які знаходяться на діалізі, тому валсартан слід застосовувати дуже обережно таким пацієнтам. Валсартан сильно зв'язується з білком плазми крові і навряд чи може бути виведений за допомогою діалізу.

##### *Печінкова недостатність*

Приблизно 70 % абсорбованої дози виводиться з жовчю, в основному у незміненому вигляді. Валсартан не зазнає ніякої біотрансформації, яка б заслуговувала на увагу. Подвійний вплив (AUC) спостерігався у пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю порівняно з таким у здорових добровольців.

Однак ніякого взаємозв'язку не спостерігалось між концентрацією валсартану у плазмі крові та ступенем печінкової дисфункції. Валсартан не вивчали у пацієнтів із тяжкою печінковою дисфункцією.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### *Артеріальна гіпертензія*

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 років.

##### *Постінфарктний стан*

Лікування клінічно стабільних дорослих пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно (12 годин-10 діб) перенесеного інфаркту міокарда.

#### *Серцева недостатність*

Лікування симптоматичної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли не можна застосовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), або як допоміжна терапія при застосуванні інгібіторів АПФ, коли не можна застосовувати бета-блокатори.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Тяжка печінкова недостатність, біліарний цироз та холестаз.

Вагітність або планування завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### *Подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи (РААС) препаратами груп АРА, ІАПФ або аліскіреном*

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні препаратів групи АРА з іншими препаратами, що блокують РААС, такими як препарати групи ІАПФ або аліскірен через потенційний ризик підвищення частоти таких побічних реакцій як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

##### *Одночасне застосування не рекомендоване*

#### *Ліміт*

Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомлялося протягом одночасного застосування інгібіторів АПФ. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану і літію така комбінація не рекомендована. Якщо комбінація вважається необхідною, рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня

літію у сироватці крові.

### *Калій*

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен, амilorид), добавки калію, замінники солі, що містять калій та інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин) можуть призвести до збільшення рівня калію в сироватці крові та у пацієнтів із серцевою недостатністю – до підвищення рівня креатиніну.

Якщо застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у поєднанні з валсартаном вважається необхідним, рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові.

### Необхідна обережність при одночасному застосуванні

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

При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II з НПЗЗ може виникнути ослаблення антигіпертензивного ефекту. Крім того, одночасне застосування антагоністів ангіотензину II та НПЗЗ може призвести до погіршення ниркової функції та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендований контроль ниркової функції, а також відповідна гідратація пацієнта.

### *Транспортери*

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід дотримуватися належних заходів на початку або в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

### *Інші*

У ході досліджень взаємодії лікарських засобів з валсартаном не спостерігалось клінічно значущих взаємодій з валсартаном або з будь-якою з таких речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

### Діти

Рекомендується обережність при одночасному застосуванні дітям та підліткам з артеріальною гіпертензією валсартану та інших речовин, що пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, яка може підвищити рівень калію у сироватці крові. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

## **Особливості застосування.**

### *Гіперкаліємія*

Супутнє застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків, замінників солі, що містять калій, або інших засобів, що можуть підвищити рівні калію (гепарин), не рекомендується. У разі

необхідності слід контролювати рівні калію.

*Порушення функції нирок.* Дотепер немає даних щодо безпеки застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну  $< 10$  мл/хв та пацієнтам, яким проводять діаліз, тому валсартан слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну  $> 10$  мл/хв корекція дози не потрібна.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказано.

*Порушення функції печінки.* Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня без холестазу валсартан слід застосовувати з обережністю.

*Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК).* У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі, наприклад у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії валсартаном може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Перед початком терапії валсартаном слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові, наприклад, шляхом зниження дози діуретика.

*Стеноз ниркової артерії.* Для пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки безпеку застосування антагоністів рецепторів ангіотензину не встановлено. Короткочасне застосування валсартану у 12 пацієнтів із вазоренальною гіпертензією, що є вторинною внаслідок однобічного стенозу ниркової артерії, не спричиняє ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки або азоту сечовини крові. Оскільки інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), можуть підвищувати рівень сечовини у крові і креатиніну сироватки крові у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії, як захід безпеки рекомендується моніторинг ниркової функції при лікуванні валсартаном.

#### *Трансплантація нирки*

На даний час немає даних щодо безпеки застосування валсартану пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

#### *Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом не слід застосовувати валсартан, оскільки у них не активована ренін-ангіотензинова система.

#### *Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і інші вазодилататори, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана або з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

#### *Вагітність*

Антагоністи рецепторів ангіотензину II не слід призначати у період вагітності. Якщо

продовження лікування препаратом вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід змінити препарат на альтернативні антигіпертензивні засоби зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо підтверджено вагітність, лікування слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію.

#### *Нещодавно перенесений інфаркт міокарда*

Комбінація каптоприлу та валсартану не показала додаткового клінічного ефекту, натомість ризик розвитку небажаних реакцій збільшився порівняно з таким при лікуванні відповідними препаратами. Таким чином, комбінація валсартану з інгібітором АПФ не рекомендується.

Слід дотримуватися обережності пацієнтам після інфаркту міокарда. Оцінка пацієнтів після інфаркту міокарда завжди повинна включати оцінку функції нирок.

Застосування валсартану пацієнтам після інфаркту міокарда часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, але зазвичай немає необхідності припиняти терапію через триваючу симптоматичну артеріальну гіпотензію за умови дотримання інструкцій щодо дозування.

#### *Серцева недостатність*

У пацієнтів із серцевою недостатністю потрібна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора та АРА не показала будь-яких клінічних ефектів. Ця комбінація, імовірно, збільшує ризик розвитку небажаних ефектів, тому не рекомендується. Слід дотримуватися обережності пацієнтам із серцевою недостатністю та завжди оцінювати функцію нирок.

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину пацієнтам із серцевою недостатністю часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, але зазвичай немає необхідності припиняти терапію через триваючу симптоматичну артеріальну гіпотензію за умови дотримання інструкцій щодо дозування.

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією і в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключати, що застосування препарату може бути пов'язане з порушенням функції нирок.

#### *Ангіоневротичний набряк в анамнезі*

При застосуванні валсартану повідомлялося про розвиток у пацієнтів ангіоневротичного набряку, у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика; у деяких із цих пацієнтів розвиток ангіоневротичного набряку спостерігався і раніше при застосуванні інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Розвиток ангіоневротичного набряку потребує негайного припинення застосування Ванатексу, і повторно призначати валсартан не слід.

#### *Ангіоневротичний набряк кишківника*

Повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишківника у пацієнтів, які отримували лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо



діагностовано ангіоневротичний набряк кишківника, слід припинити прийом валсартану і розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

#### *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Супутнє застосування препаратів групи АРА з іншими препаратами, що діють на РААС, пов'язано зі збільшенням частоти розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та змін функції нирок порівняно з монотерапією. Рекомендується моніторинг артеріального тиску, функції нирок та електролітів у пацієнтів, які отримують валсартан та інші препарати, що впливають на РААС.

#### *Діти*

##### *Порушення функції нирок*

Застосування дітям із кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не вивчалось, тому валсартан не рекомендується призначати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну  $> 30$  мл/хв корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові під час лікування валсартаном. Це стосується, зокрема, випадків, коли валсартан застосовувати у разі наявності інших умов (висока температура, дегідратація), що, імовірно, порушують функцію нирок.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину або інгібіторів

ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказано.

##### *Порушення функції печінки*

Валсартан протипоказаний для застосування дітям із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом печінки і пацієнтам із холестазом. Існує обмежений клінічний досвід застосування валсартану дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг для таких пацієнтів.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII) протипоказане протягом усього періоду вагітності.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконаливі, проте незначне збільшення ризику не можна виключити. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II, ризик тератогенного впливу може існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну

антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II потрібно негайно припинити і, якщо необхідно, слід розпочати альтернативне лікування.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II і III триместрів вагітності індукує у людини фетотоксичність (послаблення функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо з II триместру вагітності застосовували АРАІІ, рекомендовано провести ультразвукове обстеження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа.

Стан новонароджених, матері яких застосовували АРАІІ, слід ретельно перевіряти щодо розвитку артеріальної гіпотензії.

Через відсутність інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю Ванатекс не рекомендується застосовувати у даний період.

### *Фертильність*

Валсартан у дозах до 200 мг/кг/добу не спричиняв небажаного впливу на репродуктивну функцію у щурів. Ця доза до 200 мг/кг/добу у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахуванні на мг/м<sup>2</sup> (розрахунки проводили для перорального застосування дози 320 мг/добу для пацієнта з масою тіла 60 кг).

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Не проводились дослідження щодо впливу на здатність керувати автомобілем. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами необхідно враховувати, що іноді може спостерігатися запаморочення або втома.

### **Спосіб застосування та дози.**

Валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи водою.

#### *Артеріальна гіпертензія*

Рекомендована початкова доза валсартану становить 80 мг (1 таблетка Ванатексу 80 мг або ½ таблетки Ванатексу 160 мг) 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається у перші 2 тижні, а максимальний ефект відзначається протягом 4 тижнів.

Для деяких пацієнтів, артеріальний тиск яких недостатньо контрольований, дозу можна збільшити до 160 мг і максимум до 320 мг.

Валсартан можна приймати з іншими антигіпертензивними препаратами.

Додавання діуретичного засобу, такого як гідрохлоротіазид, ще більше знижує артеріальний тиск у таких пацієнтів.

## *Постінфарктний стан*

Лікування клінічно стабільних пацієнтів можна розпочинати, застосовуючи валсартан уже через 12 годин після перенесеного інфаркту міокарда. Після початкової дози 20 мг 2 рази на добу дозу валсартану слід збільшити до 40 мг, 80 мг і 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів. Препарат Ванатекс не призначати для початкового лікування. Для застосування меншого дозування (20 мг, 40 мг) слід використовувати препарат в іншій лікарській формі.

Цільова максимальна доза становить 160 мг 2 рази на добу. Загалом рекомендується, щоб рівень дозування 80 мг 2 рази на добу був досягнутий через 2 тижні після початку лікування і максимальна доза 160 мг 2 рази на добу була досягнута через 3 місяці з урахуванням переносимості пацієнтом лікування. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії або ниркової дисфункції слід розглянути питання зменшення дози.

Валсартан можна застосовувати пацієнтам, які приймали інші засоби лікування після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад тромболітики, ацетилсаліцилову кислоту, бета-блокатори, статини та діуретичні засоби. Комбінація з інгібіторами АПФ не рекомендується.

Оцінка стану пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда завжди повинна включати дослідження функції нирок.

## *Серцева недостатність*

Рекомендована початкова доза валсартану становить 40 мг 2 рази на добу. Препарат Ванатекс не призначати для початкового лікування. Для застосування меншого дозування (40 мг) слід використовувати препарат в іншій лікарській формі.

Підвищувати дозу до 80 мг і 160 мг 2 рази на добу потрібно з інтервалами не менше 2-х тижнів, враховуючи переносимість препарату пацієнтом. Необхідно розглянути можливість зниження дози супутніх діуретичних засобів. Максимальна добова доза, яку призначали, становила 320 мг і була розподілена на декілька прийомів.

Валсартан можна приймати з іншими засобами для лікування серцевої недостатності.

Однак потрібна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора і валсартану не рекомендується.

Оцінка стану пацієнтів із серцевою недостатністю повинна завжди включати дослідження функції нирок.

## *Застосування окремим групам пацієнтів*

### Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

### Ниркова недостатність

Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну  $> 10$  мл/хв корекція дози не потрібна. Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказано.

### Цукровий діабет

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом протипоказано.

#### Печінкова недостатність

Антагоністи рецептора ангіотензину протипоказані пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам із холестазом. Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг.

#### *Діти.*

Валсартан застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 років. Безпека та ефективність застосування антагоністів рецептора ангіотензину дітям віком від 1 до 6 років не встановлені. Препарат не рекомендований для лікування серцевої недостатності або постінфарктного стану у дітей через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

#### Артеріальна гіпертензія у дітей

##### *Діти від 6 років*

Початкова доза становить 40 мг 1 раз на добу для дітей з масою тіла менше 35 кг та 80 мг 1 раз на добу для дітей з масою тіла 35 кг та вище. Препарат Ванатекс не призначати для початкового лікування. Для застосування меншого дозування (40 мг) слід використовувати препарат в іншій лікарській формі.

Слід коригувати дозу, виходячи з реакції артеріального тиску. Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, наведені у таблиці нижче.

Дози, вищі від зазначених, не досліджувалися.

| Маса тіла                         | Максимальна доза валсартану, досліджена під час клінічних випробувань |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Від $\geq 18$ кг до $< 35$ кг     | 80 мг                                                                 |
| Від $\geq 35$ кг до $< 80$ кг     | 160 мг                                                                |
| Від $\geq 80$ кг до $\leq 160$ кг | 320 мг                                                                |

##### *Діти віком до 6 років*

Безпека та ефективність антагоністів рецептора ангіотензину для дітей від 1 до 6 років не встановлені.

#### *Застосування дітям віком від 6 років із нирковою недостатністю*

Застосування дітям із кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не досліджене, тому валсартан не рекомендується застосовувати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну  $> 30$  мл/хв корекція дози не потрібна. Необхідно ретельно контролювати

ниркову функцію та рівні калію у сироватці крові.

#### *Застосування дітям віком від 6 років із печінковою недостатністю*

Антагоністи рецептора ангіотензину протипоказані дітям із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам із холестазом. Клінічний досвід застосування антагоністів рецептора ангіотензину дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня обмежений. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг для таких пацієнтів.

#### *Серцева недостатність та нещодавно перенесений інфаркт міокарда у дітей*

Антагоністи рецептора ангіотензину не рекомендуються для лікування серцевої недостатності або нещодавно перенесеного інфаркту міокарда у дітей через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

### **Передозування.**

#### *Симптоми*

Передозування валсартаном може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що може призвести до пригнічення свідомості, судинного колапсу та/або шоку.

#### *Лікування*

Терапевтичні заходи залежать від часу прийому та типу і тяжкості симптомів; першорядне значення має стабілізація кровообігу. При артеріальній гіпотензії пацієнт повинен перебувати у лежачому положенні, при цьому необхідно провести корекцію об'єму циркулюючої крові.

Малоймовірно, що валсартан виводиться шляхом гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

Під час контрольованих клінічних досліджень у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частота побічних реакцій при прийомі плацебо відповідала такій при прийомі валсартану. Виявилося, що частота виникнення побічних реакцій не пов'язана з дозою або тривалістю лікування, а також відсутній зв'язок зі статтю, віком або расою пацієнта.

Побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних, постмаркетингових та лабораторних досліджень, вказані нижче за класами систем органів.

Частота виникнення побічних реакцій оцінюється таким чином, починаючи з найчастіших: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/100000$ ), включаючи окремі повідомлення. У кожній групі частоти побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

До всіх несприятливих побічних реакцій, про які повідомлялося під час постмаркетингових і лабораторних досліджень, неможливо застосовувати жодну із вищезазначених частот, і тому їх частота позначається як «невідомо».

## Артеріальна гіпертензія

### *З боку крові та лімфатичної системи*

Невідомо: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія.

### *З боку імунної системи*

Невідомо: підвищена чутливість, у тому числі сироваткова хвороба.

### *З боку метаболізму та травлення*

Невідомо: збільшення калію в сироватці крові, гіпонатріємія.

### *З боку органів слуху та лабіринту*

Нечасто: вертиго.

### *З боку судин*

Невідомо: васкуліт.

### *З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння*

Нечасто: кашель.

### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк кишківника.

Нечасто: біль у животі.

### *З боку печінки та жовчовивідних шляхів*

Невідомо: підвищення показників функції печінки, в тому числі підвищення рівня білірубіну в сироватці крові.

### *З боку шкіри та підшкірних тканин*

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж.

Невідомо: бульозний дерматит.

### *З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини*

Невідомо: міалгія.

### *З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Невідомо: ниркова недостатність і порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові

### *Загальні порушення*

Нечасто: підвищена втомлюваність.

Реакції, які спостерігалися протягом клінічних досліджень у хворих з артеріальною гіпертензією незалежно від причинного зв'язку з досліджуваним препаратом: артралгія, астения, біль у спині, діарея, запаморочення, головний біль, безсоння, зниження лібідо, нудота, набряки, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції.

## Діти

### Артеріальна гіпертензія

Антигіпертензивний ефект валсартану було оцінено у ході двох рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень (кожне з наступним продовженням або дослідженням) у 711 дитини віком від 6 до 18 років, 560 пацієнтів отримували валсартан. За винятком окремих порушень з боку травного тракту (таких як біль у животі, нудота, блювання) та запаморочення, не було визначено значущих відмінностей щодо типу, частоти та серйозності небажаних реакцій між профілем безпеки для дітей віком від 6 до 18 років та раніше зареєстрованим профілем безпеки для дорослих пацієнтів.

Нейрокогнітивна оцінка та оцінка розвитку дітей віком від 6 до 16 років не виявили клінічно значущого загального негативного наслідку після лікування валсартаном тривалістю до 1 року.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 90 дітей віком від 1 до 6 років, що було продовжено у вигляді відкритого дослідження тривалістю один рік, було зареєстровано два летальних випадки та окремі випадки вираженого підвищення печінкових трансаміназ.

Ці випадки спостерігалися у популяції зі значними супутніми захворюваннями. Причинно-наслідкового зв'язку з валсартаном встановлено не було. У другому дослідженні, в якому було рандомізовано 75 дітей віком від 1 до 6 років, ніякого істотного підвищення печінкових трансаміназ або летальних випадків під час лікування валсартаном не спостерігалось.

Гіперкаліємія частіше спостерігалася у дітей віком від 6 до 18 років з основними хронічними захворюваннями нирок.

Було проведено об'єднаний аналіз 560 пацієнтів з артеріальною гіпертензією дітей (віком 6-17 років), які отримували монотерапію валсартаном [n=483] або комбіновану антигіпертензивну терапію, включаючи валсартан [n=77]. З 560 пацієнтів 85 (15,2%) мали хронічну ниркову недостатність (ХНН) (вихідний рівень ШКФ  $<90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Загалом 45 (8,0%) пацієнтів припинили дослідження через небажані явища. Загалом у 111 (19,8%) пацієнтів спостерігалася побічна реакція на лікарський засіб, причому найбільш частими були головний біль (5,4%), запаморочення (2,3%) та гіперкаліємія (2,3%). У пацієнтів із ХНН найбільш частими побічними ефектами були гіперкаліємія (12,9%), головний біль (7,1%), підвищення рівня креатиніну в плазмі крові (5,9%) та артеріальна гіпотензія (4,7%). У пацієнтів без ХНН найбільш частими побічними ефектами були головний біль (5,1%) та запаморочення (2,7%). Побічні реакції спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували валсартан у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами, ніж монотерапію валсартаном.

Профіль безпеки, що спостерігався у ході контрольованих клінічних досліджень у дорослих пацієнтів після інфаркту міокарда та/або із серцевою недостатністю, відрізняється від загального профілю безпеки, що спостерігався у хворих з артеріальною гіпертензією. Це може стосуватися пацієнтів з основним захворюванням. Побічні реакції, які спостерігалися у

дорослих пацієнтів після інфаркту міокарда та/або із серцевою недостатністю, зазначені нижче.

Після перенесеного інфаркту міокарда та/або серцевої недостатності

*З боку крові та лімфатичної системи*

Невідомо: тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи*

Невідомо: підвищена чутливість, у тому числі сироваткова хвороба.

*З боку метаболізму та травлення*

Нечасто: гіперкаліємія.

Невідомо: збільшення калію в сироватці крові, гіпонатріємія.

*З боку нервової системи*

Часто: запаморочення, постуральне запаморочення.

Нечасто: синкопе, головний біль.

*З боку органів слуху та лабіринту*

Нечасто: вертиго.

*З боку серця*

Нечасто: серцева недостатність.

*З боку судин*

Часто: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

Невідомо: васкуліт.

*З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння*

Нечасто: кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто: нудота, діарея.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів*

Невідомо: підвищення показників функції печінки.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Нечасто: ангіоневротичний набряк.



Невідомо: висипання, свербіж.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини*

Невідомо: міалгія.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів*

Часто: ниркова недостатність і порушення функції нирок.

Нечасто: гостра ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові.

Невідомо: збільшення азоту сечовини у крові.

*Загальні порушення*

Нечасто: астенія, підвищена втомлюваність.

**Термін придатності.** 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

**Умови зберігання.**

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А.

Pharmaceutical Works «POLPHARMA» S.A.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.