ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Валмісар 40/Valmisar 40

Валмісар 80/Valmisar 80

Валмісар 160/Valmisar 160

Валмісар 320/Valmisar 320

Склад:

діюча речовина: валсартан (valsartan);

1 таблетка містить: 40 мг, 80 мг, 160 мг або 320 мг валсартану;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад оболонки: Opadry Yellow 03F82329 лише для таблеток по 40 мг; Opadry Pink 03F84641 лише для таблеток по 80 мг; Opadry Yellow 03F520004 лише для таблеток по 160 мг; Opadry Purple 02F50251 лише для таблеток по 320.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

дозування 40 мг: двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з тисненням: «L» і «12», розділених лінією розлому з одного боку і гладкі з іншого;

дозування 80 мг: двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою блідо-червоного кольору, з тисненням «L13» з одного боку і гладкі з іншого;

дозування 160 мг: двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою сіро-оранжевого кольору, з тисненням «L14» з одного боку і гладкі з іншого;

дозування 320 мг: двоопуклі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою темно-сіро-фіолетового кольору, з тисненням «L15» з одного боку і гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II.

Код АТХ С09С А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валсартан є активним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, призначеним для застосування внутрішньо. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1, відповідальні за відомі ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II у плазмі крові після блокади AT_1-рецепторів валсартаном можуть стимулювати неблокований AT_2-рецептор, який урівноважує ефект AT_1-рецептора. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста відносно AT_1-рецептора, але має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1-рецептором, ніж з AT_2-рецептором.

Валсартан не пригнічує АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент), відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Застосування препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску без впливу на частоту пульсу.

Початок гіпотензивної дії відзначається у межах 2 годин, максимум – у межах 4–6 годин після прийому внутрішньо; тривалість дії – понад 24 години. Максимальний терапевтичний ефект розвивається через 4 тижні від початку лікування і зберігається при тривалій терапії. При застосуванні з гідрохлоротіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску.

Раптова відміна препарату не супроводжується розвитком синдрому відміни.

При тривалому застосуванні препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією встановлено, що препарат не мав істотного впливу на рівень загального холестерину, сечової кислоти, а також при дослідженнях натще – на концентрацію тригліцеридів і глюкози у сироватці крові.

Застосування препарату призводить до зменшення випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності, уповільнення прогресування серцевої недостатності, поліпшення функціонального класу за класифікацією NYHA, збільшення фракції викиду, а також зменшення симптомів серцевої недостатності та покращення якості життя порівняно з плацебо.

Дослідження продемонстрували ефективність валсартану для зменшення загальної летальності після інфаркту міокарда і від серцево-судинної патології. Валсартан був також ефективним для зменшення летальності від серцево-судинної патології та випадків госпіталізації внаслідок серцевої недостатності, а також рецидивуючого інфаркту міокарда. Валсартан позитивно впливав на такий показник як період часу після перенесеного гострого інфаркту міокарда до появи перших проявів серцево-судинної патології, які призводять до летального наслідку.

Діти

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 цій віковій категорії.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального застосування валсартану у таблетках максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2–4 години, у вигляді розчину – через 1–2 години. Середня абсолютна біодоступність таблеток та розчину препарату становить 23 % і 39 % відповідно. Їжа знижує експозицію (як визначено за AUC) валсартану приблизно на 40 % і максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча концентрація валсартану у плазмі крові приблизно через 8 годин після застосування аналогічна у групах прийому натще і після вживання їжі. Проте зменшення AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Об’єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного застосування становить приблизно 17 л, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється екстенсивно у тканинах. Валсартан значною мірою зв’язується з білками сироватки крові (94–97 %), в основному з альбуміном сироватки крові.

Біотрансформація

Валсартан не метаболізується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було визначено у плазмі крові у низьких концентраціях (менше ніж 10 % AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Виведення

Фармакокінетична крива валсартану має мультиекспоненційний характер ($T_{½α}$<1 год і $T_{½ß}$ близько 9 годин). Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) та із сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/год, а нирковий кліренс – 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

Пацієнти із серцевою недостатністю (застосування таблеток 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Середній час досягнення C_{max} і період напіввиведення валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю і у здорових добровольців аналогічні. Величини AUC та C_{max} валсартану є майже пропорційними дозі¸ якщо вона перевищує клінічний діапазон дозування (від 40 до 160 мг 2 рази на добу). Середній коефіцієнт кумуляції становить приблизно 1,7. Передбачуваний кліренс валсартану після перорального застосування становить приблизно 4,5 л/год. Вік не впливає на передбачуваний кліренс у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак не було показано будь-якої клінічної значущості цього.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Не було виявлено кореляції між функцією нирок і системним впливом валсартану. Тому пацієнтам із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. На даний час немає даних щодо безпеки застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, яким проводять діаліз, тому валсартан слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, і його виведення при гемодіалізі малоймовірне.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Приблизно 70 % величини дози препарату, що всмокталася, екскретується з жовчю, переважно у незміненому вигляді. Валсартан не піддається значній біотрансформації, і, як можна очікувати, системний вплив валсартану не корелює зі ступенем порушень функції печінки. Тому для пацієнтів із печінковою недостатністю небіліарного походження і при відсутності холестазу корекція дози валсартану не потрібна. Було показано, що у пацієнтів із біліарним цирозом печінки або обструкцією жовчовивідних шляхів AUC валсартану збільшується приблизно вдвічі.

Діти

Повідомляли, що у дітей віком від 1 до 16 років з артеріальною гіпертензією, які отримували разову дозу суспензії валсартану (середня доза 0,9–2 мг/кг, максимальна доза 80 мг), кліренс (л/год/кг) валсартану був порівнянним в усьому віковому діапазоні від 1 до 16 років з аналогічним кліренсом у дорослих, які застосовували такий самий препарат.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Застосування препарату дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не вивчали, тому валсартан не рекомендується таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг)

Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років.

Артеріальна гіпертензія (таблетки 80 мг, 160 мг та 320 мг).

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років.

Постінфарктний стан (таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг).

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 (таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг).

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валсартану або до будь-якої допоміжної речовини.
- Тяжка печінкова недостатність, біліарний цироз та холестаз.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи Валмісар, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 $м^2$).
- Спадковий ангіоневротичний набряк або такий, що розвинувся під час попереднього лікування інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II.
- Відсутні дані стосовно пацієнтів з вираженим порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) препаратами груп АРА, ІАПФ або аліскіреном

Супутнє застосування препаратів групи БРА, в тому числі Валмісару, з іншими препаратами, що діють на РААС, пов’язане зі збільшенням частоти розвитку артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та змін функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією. Подвійна блокада РААС у зв’язку з комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, БРА або аліскірену, таким чином, не рекомендується. Якщо терапія за допомогою подвійної блокади РААС вважається абсолютно необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови дотримання ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи Валмісар, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв) протипоказане.

Одночасне застосування БРА, включаючи Валмісар, або ІАПФ з аліскіреном протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом I та II типів.

Інгібітори АПФ, включаючи Валмісар, і БРА не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Одночасне застосування не рекомендоване

Літій

Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомляли у разі 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, амілорид), добавки калію, замінники солі, що містять калій та інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин тощо), можуть призвести до збільшення рівня калію в сироватці крові, а у пацієнтів з 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 (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу та неселективні НПЗП

При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II з НПЗП можливе ослаблення антигіпертензивного ефекту. Крім того, одночасне застосування антагоністів ангіотензину II та НПЗП може збільшити ризик погіршення ниркової функції та підвищити рівень 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 не спостерігалося клінічно значущих взаємодій валсартану з будь-яким з таких препаратів: 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, які пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), що 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 тощо), не рекомендується. У разі необхідності слід контролювати рівні калію.

Ангіоневротичний набряк кишечнику

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, у тому числі валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, застосування цього лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Гіпотонія

Симптоматична гіпотонія може статися в рідкісних випадках після початку терапії валсартаном.

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, включаючи Валмісар, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане.

Порушення функції печінки

Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості без холестазу Валмісар слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з дефіцитом натрію та/або об’єму циркулюючої крові (ОЦК)

У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію і/або об’єму циркулюючої крові в організмі, наприклад у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії Валмісаром може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Перед початком терапії Валмісаром слід провести корекцію вмісту в організмі натрію і/або об’єму циркулюючої крові, наприклад, шляхом зниження дози діуретика.

Стеноз ниркової артерії

Безпеку застосування препарату пацієнтам із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки не встановлено. Короткочасне застосування Валмісару 12 пацієнтам із вазоренальною гіпертензією, що виникла внаслідок однобічного стенозу

ниркової артерії, не спричиняє ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки крові 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 Валмісаром.

Трансплантація нирки

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

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом не слід застосовувати Валмісар, 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 обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Вагітність

Антагоністи рецепторів ангіотензину II протипоказані 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 (таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Застосування комбінації каптоприлу та валсартану не показало додаткового клінічного ефекту, натомість ризик розвитку небажаних реакцій збільшився порівняно з таким при лікуванні відповідними препаратами окремо. 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 Валмісару 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 (таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Застосування потрійної комбінації інгібітору АПФ, бета-блокатора та Валмісару не показало будь-яких клінічних ефектів у пацієнтів із серцевою недостатністю. Ця комбінація, імовірно, збільшує ризик розвитку небажаних ефектів, тому не рекомендується. Слід дотримуватися обережності пацієнтам із серцевою недостатністю та завжди оцінювати функцію нирок.

Застосування Валмісару 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 із тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією і в окремих випадках – із гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключати, що застосування Валмісару може бути пов'язане з порушенням функції нирок.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі

При застосуванні Валмісару повідомляли 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 препарату. Повторно призначати Валмісар у такому випадку не слід.

Інші умови при стимуляції ренін-ангіотензинової системи (таблетки 320 мг)

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутнє застосування препаратів групи АРА, у тому числі Валмісару, 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 Валмісар 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 вивчали, тому Валмісар 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 Валмісаром. Це стосується, зокрема, випадків, якщо Валмісар застосовувати за наявності інших умов (висока температура, дегідратація), при яких, імовірно, порушується функція нирок.

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

Порушення функції печінки

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АІІРА) протипоказане вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, проте незначне збільшення ризику не можна виключити. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо відсутності 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, замінити лікарський засіб дозволеним до застосування вагітним жінкам.

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 АІІРА, рекомендовано провести ультразвукове обстеження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа.

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

Через відсутність інформації щодо застосування Валмісару у період годування груддю препарат не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю**.**

Фертильність

Валсартан у дозах до 200 мг/кг/добу не спричиняв небажаного впливу на репродуктивну функцію у щурів. Доза до 200 мг/кг/добу у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахунку на мг/м^2 (розрахунки проводили для перорального застосування дози 320 мг/добу пацієнту з масою тіла 60 кг).

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими

механізмами не проводили. Слід мати на увазі, що під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами можливе виникнення запаморочення або слабкості.

Спосіб застосування та дози.

Валмісар можна застосовувати незалежно від прийому їжі, таблетки слід запивати водою.

Дозування

Артеріальна гіпертензія (тільки таблетки 80 мг, 160 мг та 320 мг)

Рекомендована початкова доза становить 80 мг 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний ефект – протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів із неадекватно контрольованим артеріальним тиском дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг.

Валмісар можна також застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами. Сумісне застосування діуретиків, таких як гідрохлоротіазид, буде ще більше знижувати артеріальний тиск.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда (тільки таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Терапію клінічно стабільним пацієнтам можна розпочинати вже через 12 годин після інфаркту міокарда. Після початкової дози Валмісару 20 мг (1/2 таблетки 40 мг) 2 рази на добу слід підвищити дозу до 40 мг, 80 мг та 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів.

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 залежно від переносимості пацієнтом лікування. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії або ниркової дисфункції слід розглянути питання щодо зниження дози.

Валмісар можна застосовувати пацієнтам, які лікувалися іншими препаратами після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад тромболітиками, ацетилсаліциловою кислотою, бета-блокаторами, статинами та діуретиками. Комбінація з інгібіторами АПФ не рекомендується.

Пацієнтам після перенесеного інфаркту міокарда завжди необхідно проводити моніторинг функції нирок.

Серцева недостатність (тільки таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Рекомендована початкова доза Валмісару становить 40 мг 2 рази на добу. Поступове підвищення дози до 80 мг та 160 мг 2 рази на добу слід здійснювати з інтервалами не менше 2-х тижнів до найвищої дози залежно від переносимості пацієнтом. Слід розглянути питання про зниження дози супутніх діуретиків. Максимальна добова доза, яку застосовували під час клінічних випробувань, становила 320 мг і була розподілена на кілька прийомів.

Валсартан можна застосовувати у комбінації з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності. Однак потрійна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора та Валмісару не

рекомендується.

Пацієнтам із серцевою недостатністю необхідний моніторинг 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 Валмісару з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане.

Цукровий діабет

Одночасне застосування Валмісару з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом протипоказане.

Печінкова недостатність

Валсартан протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам із холестазом. Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості без холестазу доза Валмісару не повинна перевищувати 80 мг.

Діти

Валмісар застосовують для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Безпека та ефективність застосування Валмісару 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 та підлітки віком від 6 до 18 років

Початкова доза становить 40 мг один раз на добу для дітей з масою тіла менше 35 кг та 80 мг один раз на добу для дітей з масою тіла 35 кг або більше. Слід коригувати дозу залежно від реакції артеріального тиску. Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, приведені у таблиці 1.

Дози, вищі від зазначених, не досліджували, тому не рекомендуються.

Таблиця 1

Маса тіла	Максимальна доза Валмісару
Від ≥ 18 кг до < 35 кг	80 мг
Від ≥ 35 кг до < 80 кг	160 мг
Від ≥ 80 кг до ≤ 160 кг	320 мг

Діти віком до 6 років

Безпека та ефективність Валмісару для дітей від 1 до 6 років не встановлені.

Застосування дітям віком від 6 до 18 років із нирковою недостатністю

Застосування дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не досліджене, тому Валмісар не рекомендується застосовувати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Необхідно ретельно контролювати ниркову функцію та рівень калію у сироватці крові.

Застосування дітям віком від 6 до 18 років із печінковою недостатністю

Як і дорослим, Валмісар протипоказаний дітям із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам із холестазом. Клінічний досвід застосування Валмісар дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості обмежений. Доза препарату не повинна перевищувати 80 мг для таких пацієнтів.

Серцева недостатність та нещодавно перенесений інфаркт міокарда у дітей

Валмісар не рекомендується для лікування серцевої недостатності або нещодавно перенесеного інфаркту міокарда у дітей через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати дітям, як зазначено у розділах «Показання» та «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Внаслідок передозування може розвинутися виражена артеріальна гіпотензія, що може призвести до пригнічення свідомості, судинного колапсу та/або шоку. Терапевтичні заходи залежать від часу прийому та типу і тяжкості симптомів; першорядне значення має стабілізація кровообігу. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи, також слід провести корекцію об’єму крові.

Малоймовірно, що Валмісар можна вивести з організму шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Артеріальна гіпертензія/серцева недостатність/інфаркт міокарда

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 не залежить від статті, віку або раси пацієнта.

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

Стосовно побічних реакцій з категорій «дуже рідко», «рідко» та «нечасто», що не підлягали виявленню в рамках клінічних випробувань, був проведений кумулятивний пошук у системі даних з безпеки.

Частота виникнення побічних реакцій оцінюється таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/100000), включаючи окремі повідомлення. У кожній групі частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення проявів.

Побічні реакції, зареєстровані під час постмаркетингових і лабораторних досліджень, для яких неможливо визначити частоту виникнення, вказані з частотою «невідомо».

Таблиця 2

Інфекції	
Часто	Вірусні інфекції
Нечасто	Інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіти, синусити
Дуже рідко	Риніти
З боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	Нейтропенія
Дуже рідко	Тромбоцитопенія
З боку імунної системи	
Дуже рідко	Реакції гіперчутливості, включаючи сироваткову хворобу
З боку обміну речовин і харчування	
Нечасто	Гіперкаліємія*[#]
З боку психіки	
Нечасто	Безсоння, зниження лібідо
З боку нервової системи	
Часто	Запаморочення[##], Постуральне запаморочення[#]
Нечасто	Синкопе*
Дуже рідко	Головний біль[##]
З боку органів слуху та рівноваги	
Нечасто	Вертиго
З боку серця	
Нечасто	Серцева недостатність*
Дуже рідко	Порушення серцевого ритму
З боку судинної системи	
Часто	Ортостатична гіпотензія[#]
Нечасто	Гіпотензія*[##]
Дуже рідко	Васкуліт
З боку дихальної системи	
Нечасто	Кашель
З боку шлунково-кишкового тракту	
Нечасто	Діарея, біль у животі
Дуже рідко	Нудота[##], блювання, ангіоневротичний набряк кишечнику
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Невідомо	Підвищення показників функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові
З боку шкіри та підшкірної клітковини	

Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк**, висипання, свербіж, екзантема
Невідомо	Бульозний дерматит
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	
Нечасто	Біль у спині
Дуже рідко	Артралгія, міалгія
З боку нирок і сечовивідних шляхів	
Дуже рідко	Ниркова недостатність**[##], гостра ниркова недостатність**, порушення функції нирок**
Вагітність та перинатальні стани	
Дуже рідко	Ускладнення розвитку плода
Загальні розлади	
Нечасто	Втомлюваність, астенія, набряк
Результати лабораторних досліджень	
Часто	Підвищення рівня креатиніну сироватки крові, підвищення рівня сечовини крові
Дуже рідко	Підвищення рівня білірубіну у сироватці крові, зменшення рівня гемоглобіну/гематокриту в крові, параметри функції печінки, що виходять за межі норми.

* повідомлялося пацієнтами у постінфарктному стані

[#] повідомлялося пацієнтами із серцевою недостатністю

** нечасто повідомлялося пацієнтами у постінфарктному стані

[##] повідомлялося частіше пацієнтами із серцевою недостатністю (часто: запаморочення, порушення функції нирок, гіпотензія; нечасто: головний біль, нудота)

Результати лабораторних досліджень

У поодиноких випадках валсартан спричиняв зниження рівня гемоглобіну і числа гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях у 0,8 % і 0,4 % пацієнтів, які отримували валсартан, спостерігалося значне зниження (> 20 %) числа гематокриту і рівня гемоглобіну відповідно. Порівняно з цим, у 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, відзначалося зниження обох параметрів – і числа гематокриту, і рівня гемоглобіну.

У контрольованих клінічних дослідженнях нейтропенія спостерігалася в 1,9 % пацієнтів, які лікувалися валсартаном, порівняно з 1,6 % пацієнтів, які лікувалися інгібітором АПФ.

У контрольованих клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігалося значне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, калію і загального білірубіну відповідно у 0,8 %, 4,4 % і 6 % пацієнтів, які лікувалися валсартаном, порівняно з 1,6 %, 6,4 % і 12,9 % пацієнтів, які лікувалися інгібітором АПФ.

Повідомляли про окремі випадки підвищення параметрів функції печінки у пацієнтів, які лікувалися валсартаном.

Будь-якого спеціального моніторингу лабораторних параметрів не потребують пацієнти з артеріальною гіпертензією, які отримують терапію валсартаном.

У разі серцевої недостатності більше ніж на 50 % підвищувався рівень креатиніну у сироватці крові у 3,9 % пацієнтів, які приймали валсартан, порівняно з 0,9 % пацієнтів, які приймали плацебо, а підвищення рівня калію у сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалося у

10 % пацієнтів, які приймали валсартан, порівняно з 5,1 % пацієнтів, які приймали плацебо.

У дослідженнях серцевої недостатності спостерігали підвищення рівня азоту сечовини в крові у 16,6 % пацієнтів, які приймали валсартан, порівняно з 6,3 % пацієнтів, які приймали плацебо.

У 4,2 % пацієнтів, які отримували валсартан, 4,8 % пацієнтів, яких лікували комбінацією валсартану і каптоприлу, і у 3,4 % пацієнтів, яких лікували каптоприлом, у постінфарктному періоді спостерігалося збільшення рівня креатиніну в сироватці крові у 2 рази.

Кількість випадків припинення прийому лікарського засобу через побічні реакції була нижчою в групі, що лікувалася валсартаном, порівняно з групою, що приймала каптоприл (5,8 % проти 7,7 % відповідно).

Діти

Артеріальна гіпертензія

Антигіпертензивний ефект валсартану було оцінено у ході двох рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень у 561 дитини віком від 6 до 18 років. 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 з участю 90 дітей віком від 1 до 6 років, що було продовжено у вигляді відкритого дослідження тривалістю 1 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 спостерігалося.

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

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 пацієнтів 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 у Таблиці 2.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Фаза II, Плот № 12, 15, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28 і 30, Сюрвей № 366, Прем’єр Індастріал Істейт, Качигам, Даман, 396210, Індія.