І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

Валсартан-Тева

(Valsartan-Teva)

Склад:

діюча речовина: валсартан;

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

допоміжні речовини: магнію стеарат, натрію кроскармелоза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, лактози моногідрат;

суміш:

для 40 мг – Opadry II 85G32407 Yellow (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид жовтий (Е 172));

для 80 мг – Opadry II 85G34643 Pink (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172));

для 160 мг – Opadry II 85G32408 Yellow (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172));

для 320 мг – Opadry II 85G20236 коричневий (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, барвник Sunset Yellow (Е 110), заліза оксид чорний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 40 мг: жовті, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з логотипом «V» з однієї сторони і лінією розлому з іншої сторони та по боках;

таблетки 80 мг: рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з двох сторін, логотипом «V» з однієї сторони і лініями розлому по боках;

таблетки 160 мг: жовті, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з логотипом «V» з однієї сторони і лінією розлому з іншої сторони та по боках;

таблетки 320 мг: коричневі, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з однієї сторони, логотипом «V» з іншої сторони і лініями розлому по боках.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II.

Код АТХ С09С А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валсартан є активним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, який призначений для внутрішнього застосування. 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 незаблоковані AT_2-рецептори, які урівноважують ефект AT_1-рецепторів. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста відносно AT_1-рецепторів, але має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1-рецепторами, ніж з AT_2-рецепторами. Немає даних про те, що валсартан зв'язується або блокує інші рецептори гормонів або іонні канали, які відіграють важливу роль у серцево-судинній регуляції.

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.

Серцева недостатність

Застосування препарату призводить до зменшення випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності, уповільнення прогресування серцевої недостатності, поліпшення функціонального класу за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація), збільшення фракції викиду, а також зменшення ознак і симптомів серцевої недостатності (включаючи диспное, підвищену втомлюваність, набряки, хрипи) та покращення якості життя порівняно з плацебо.

Постінфарктний стан

Зважаючи на рівень загальної смертності після інфаркту міокарда, ефективність валсартану така ж, як і каптоприлу. Рівень загальної смертності був подібний у групах пацієнтів, які отримували валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) і валсартан каптоприл (19,3%). Одночасне

застосування каптоприлу і валсартану не призводило до додаткових позитивних наслідків порівняно з застосуванням тільки каптоприлу. Не виявлено ніяких відмінностей між валсартаном і каптоприлом щодо рівня загальної смертності, незважаючи на стать, вік, расу, лікування, отримане на початку інфаркту міокарда або основного захворювання. Валсартан був також ефективним для зменшення серцево-судинної смертності та випадків госпіталізації внаслідок серцевої недостатності, а також повторного 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

Артеріальна гіпертензія. Антигіпертензивний ефект валсартану оцінювали у 4 рандомізованих подвійно сліпих клінічних дослідженнях у 561 дитини віком від 6 до 18 років та у 165 дітей віком від 1 до 6 років. Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів та ожиріння були найчастішими основними медичними умовами, що спричиняють артеріальну гіпертензію у дітей, включених у ці дослідження.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком від 6 років

У дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла <35 кг при застосуванні 10, 40 або 80 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози), та у дітей з масою тіла ≥35 кг при застосуванні 20, 80 і 160 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози) в 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 цій віковій категорії.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального застосування валсартану у таблетках максимальні концентрації у плазмі крові досягаються 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 концентрації валсартану у плазмі крові, починаючи приблизно з 8 годин після прийому препарату, аналогічні у групах прийому препарату натще і після вживання їжі. Проте зменшення AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати як під час вживання їжі, так і натще.

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 (менш ніж 10% AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Виведення

Фармакокінетична крива валсартану має мультиекспоненційний характер ($T_{½\alpha}$ <1 год і $T_{½ß}$ близько 9 годин). Валсартан виводиться переважно через жовч з калом (приблизно 83% дози) та нирками 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.

У пацієнтів із серцевою недостатністю (таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Середній час досягнення C_{max} і період напіввиведення валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю та у здорових добровольців аналогічні. Величини AUC та C_{max} валсартану є майже пропорційними до підвищення дози вище клінічного діапазону 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. Як і очікувалось, для сполуки при нирковому кліренсі лише 30% загального кліренсу плазми, 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. У пацієнтів з печінковою дисфункцією від легкого до середнього ступеня тяжкості експозиція (AUC) валсартану була збільшена приблизно вдвічі порівняно з показниками у здорових добровольців, хоча плазмова концентрація валсартану не корелює зі ступенем порушень функції печінки. Інформації щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки немає.

Діти

Під час дослідження за участю 26 дітей з артеріальною гіпертензією (віком від 1 до 16 років), 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 років.

Артеріальна гіпертензія: таблетки 80 мг, 160 мг та 320 мг

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 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.

– Гіперчутливість до валсартану, соєвої олії, арахісової олії або до будь-якої допоміжної речовини.

– Уроджений ангіоневротичний набряк або такий, що розвинувся під час попереднього лікування інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II.

– Тяжка печінкова недостатність, біліарний цироз та холестаз.

– Вагітність або планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

– Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) <60 мл/хв/1,73 м^2).

– 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 АРА, в тому числі валсартану, 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, АРА 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 кров'яного тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШГФ <60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування АРА, включаючи валсартан, або іАПФ з аліскіреном протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів.

Інгібітори АПФ, включаючи валсартан, і АРА не слід застосовувати одночасно пацієнтами з діабетичною нефропатією.

Одночасне застосування не рекомендоване

Літій

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. Якщо також застосовується діуретик, ризик токсичності літію може додатково збільшуватись.

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, у пацієнтів з серцевою недостатністю – до підвищення рівня креатиніну. Якщо застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові.

При одночасному застосуванні потрібна обережність

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 призвести до підвищеного ризику 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 спостерігалося клінічно значущих взаємодій валсартану з такими препаратами: 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 (наприклад 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 рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ 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 Валсартан-Тева слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові. 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. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки безпеку застосування валсартану не встановлено. Короткочасне застосування валсартану у 12 пацієнтів із вазоренальною гіпертензією, що є вторинною внаслідок однобічного стенозу ниркової артерії, не спричиняло ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки або азоту сечовини крові. Оскільки інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, 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-Тева, 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. 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, дозволене до застосування вагітним.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда

Комбінація каптоприлу та валсартану не показала додаткового клінічного ефекту, натомість ризик розвитку небажаних реакцій збільшився порівняно з таким при монотерапії 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, що зазвичай призводить до необхідності припиняти терапію через триваючу симптоматичну артеріальну гіпотензію за умови дотримання інструкцій щодо дозування.

Серцева недостатність

Ризик побічних реакцій, особливо гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) може збільшуватися при застосуванні валсартану в комбінації з інгібітором АПФ. У пацієнтів із серцевою недостатністю потрійна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора та валсартану не показала будь-якої клінічної користі. Ця комбінація, імовірно, збільшує ризик розвитку небажаних ефектів, тому не рекомендується. Потрійна комбінація інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів та валсартану також не рекомендується.

Такі комбінації можна використовувати тільки під наглядом фахівця і за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і артеріального тиску.

Дослідження безпеки та ефективності застосування препарату Валсартан-Тева дітям не проводилися.

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 валсартану, і повторно призначати препарат не слід.

Інтестинальний ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про інтестинальний ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів спостерігалися біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникли після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано інтестинальний ангіоневротичний набряк, слід припинити прийом цього лікарського засобу та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Інші умови при стимуляції ренін-ангіотензинової системи

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту було 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 виключити, що застосування Валсартан-Тева може бути пов’язане з порушенням функції нирок.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутнє застосування препаратів групи АРА, в тому числі валсартану, з іншими

препаратами, що діють на РААС, пов’язане зі збільшенням частоти розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та змін функції нирок порівняно з монотерапією. Рекомендується моніторинг артеріального тиску, функції нирок та рівня 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 вивчалося, 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 при наявності інших умов (висока температура, дегідратація), що, імовірно, порушують функцію нирок. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи Валсартан-Тева, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) <60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане.

Порушення функції печінки. Як і дорослим, Валсартан-Тева 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 тяжкості. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг для таких пацієнтів.

Непереносимість галактози, недостатність лактази або глюкозо-галактозна мальабсорбція

Не слід застосовувати цей лікарський засіб пацієнтам із рідкісними вродженими проблемами непереносимості галактози, недостатності лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Лецитин

Не слід застосовувати цей лікарський засіб пацієнтам з гіперчутливістю до арахісу або сої.

Барвник Sunset yellow FCF (E110)

Таблетки Валсартан-Тева, 320 мг, містять барвник Sunset yellow FCF (E110), який може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АІІРА) протипоказане протягом усього періоду вагітності, а також жінкам, які планують вагітність.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом І триместру вагітності непереконливі, 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, дозволене до застосування вагітним.

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.

Період годування груддю

Через відсутність інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю Валсартан-Тева не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю. Протягом періоду годування груддю бажано використовувати альтернативні методи лікування з краще встановленими профілями безпеки, особливо у період годування новонародженого або недоношеної дитини.

Фертильність

Валсартан у дозах до 200 мг/кг/добу не спричиняв небажаного впливу на репродуктивну функцію у щурів. Ця доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахунку на мг/м^2 (розрахунки проводили для перорального застосування дози 320 мг/добу пацієнтам 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 враховувати, що під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами можливе виникнення запаморочення або слабкості.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Валсартан-Тева можна застосовувати незалежно від прийому їжі, таблетки слід запивати водою.

Дозування

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

Рекомендована початкова доза валсартану 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.

Валсартан-Тева можна також застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами. Сумісне застосування діуретиків, таких як гідрохлоротіазид, буде ще більше знижувати артеріальний тиск у таких пацієнтів.

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

Терапію клінічно стабільним пацієнтам можна розпочинати вже через 12 годин після перенесення інфаркту міокарда. Після початкової дози валсартану 20 мг 2 рази на добу слід підвищити дозу до 40 мг, 80 мг та 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів. Початкову дозу застосовувати у формі таблетки 40 мг, яку можна поділити на рівні частини. 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.

Валсартан 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 (таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Рекомендована початкова доза валсартану 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 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, валсартану та бета-блокатора або калійзберігаючого діуретика 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 валсартану з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок

(ШГФ <60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане.

Цукровий діабет

Одночасне застосування валсартану з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом протипоказане.

Печінкова недостатність

Валсартан-Тева 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 валсартану не повинна перевищувати 80 мг.

Артеріальна гіпертензія у дітей

Діти та підлітки віком від 6 до 18 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 або більше. Слід коригувати дозу, виходячи з реакції артеріального тиску. Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, приведені у таблиці 1.

Дози вище зазначених не досліджувалися, тому їх застосування не рекомендується.

Таблиця 1

Маса тіла	Максимальна доза валсартану
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 валсартану 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 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 до 18 років із печінковою недостатністю

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

Серцева недостатність та нещодавно перенесений інфаркт міокарда у дітей

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

Діти.

Валсартан-Тева можна застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 років. Безпека та ефективність застосування валсартану 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.

Передозування.

Симптоми. Внаслідок передозування валсартаном може розвинутися виражена артеріальна гіпотензія, 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 виникненні артеріальної гіпотензії пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи, також слід провести корекцію об'єму крові. Малоймовірно, що валсартан 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. Частота виникнення побічних реакцій не була пов'язана з дозою або тривалістю лікування, а також показано відсутність зв'язку зі статтю, віком або расою пацієнта.

Побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних, постреєстраційних 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 зазначені у порядку зменшення серйозності.

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

Таблиця 2

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

В поодиноких випадках валсартан викликав 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, що отримували плацебо, відмічалося зниження обох параметрів – і числа гематокриту, і рівня гемоглобіну.

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

У контрольованих клінічних дослідженнях за 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, у порівнянні з 1,6%, 6,4% і 12,9% пацієнтів, що лікувалися інгібітором АПФ.

Повідомлялося 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, у порівнянні з 0,9% пацієнтів, що приймали плацебо, а підвищення рівня калію у сироватці крові більше ніж на 20% спостерігалося у 10% пацієнтів, які приймали валсартан, у порівнянні з 5,1% пацієнтів, що приймали плацебо.

У дослідженнях серцевої недостатності спостерігали підвищення рівня азоту сечовини в крові у 16,6% пацієнтів, що приймали валсартан, у порівнянні 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 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 строком до 1 року.

У подвійно сліпому рандомізованому дослідженні за участю 90 дітей віком від 1 до 6 років, що було продовжено у вигляді відкритого дослідження тривалістю 1 рік, було зареєстровано 2 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 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 у Таблиці 2.

Термін придатності. Для дозування 40 мг, 80 мг, 160 мг – 4 роки.

Для дозування 320 мг – 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Актавіс ЛТД.

Балканфарма-Дупниця АТ.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їхньої діяльності.

BLB015, BLB 016 Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта.

Вул. Самоковське шосе 3, Дупниця, 2600, Болгарія.