

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Вальсакор, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вальсакор, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вальсакор, 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: валсартан.

Вальсакор, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг валсартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 15 мг (см. раздел 4.4.).

Вальсакор, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг валсартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 30 мг (см. раздел 4.4.).

Вальсакор, 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 160 мг валсартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 60 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Вальсакор, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Вальсакор, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Вальсакор, 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Вальсакор показан к применению у взрослых:

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

Препарат Вальсакор показан к применению у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет:

- Артериальная гипертензия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза препарата Вальсакор составляет 80 мг или 160 мг 1 раз в сутки вне зависимости от расовой принадлежности, возраста и пола пациента. Антигипертензивный эффект отмечается в первые 2 недели лечения; максимальный эффект развивается через 4 недели. Тем пациентам, у которых не удастся достичь оптимального контроля артериального давления (АД), суточная доза препарата Вальсакор может быть увеличена до 320 мг или могут быть добавлены диуретические средства.

Вальсакор может также применяться с другими гипотензивными препаратами.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата Вальсакор составляет 40 мг 2 раза в сутки. Дозу препарата следует увеличивать постепенно в течение, как минимум, 2-х недель до 80 мг 2 раза в сутки, а при хорошей переносимости – до 160 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема. При этом может потребоваться снижение дозы одновременно принимаемых диуретиков. У пациентов с ХСН следует всегда оценивать функцию почек.

Для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда

У пациентов со стабильной гемодинамикой лечение следует начинать в течении 12 часов после перенесенного инфаркта миокарда. Начальная доза валсартана составляет 20 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем дозу увеличивают методом титрования до 40 мг, 80 мг 2 раза в сутки в течение нескольких недель, до достижения целевой дозы 160 мг 2 раза в сутки. Увеличение дозы зависит от переносимости валсартана в период титрования. Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема.

Как правило, с учетом переносимости терапии рекомендуется увеличить дозу до 80 мг 2 раза в сутки к концу 2-й недели лечения и до максимальной целевой дозы 160 мг 2 раза в сутки – к концу 3-го месяца терапии. В случае развития артериальной гипотензии, сопровождающейся клиническими проявлениями, или нарушения функции почек, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы валсартана не требуется. В настоящее время нет данных о применении препарата у пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 10 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени небилиарного генеза без явлений холестаза препарат следует применять с осторожностью, максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

Дети

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза препарата Вальсакор у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет составляет 40 мг при массе тела ребенка менее 35 кг и 80 мг при массе тела ребенка более 35 кг. Рекомендуется коррекция дозы с учетом снижения АД и переносимости. Максимальные рекомендованные суточные дозы отражены в таблице ниже. Применение более высоких доз не рекомендовано.

Масса тела	Максимальная рекомендованная суточная доза
$\geq 18 \text{ кг} < 35 \text{ кг}$	80 мг
$\geq 35 \text{ кг} < 80 \text{ кг}$	160 мг
$\geq 80 \text{ кг} \leq 160 \text{ кг}$	320 мг

ХСН и перенесенный острый инфаркт миокарда

Препарат Вальсакор не рекомендован для лечения ХСН и перенесенного острого инфаркта миокарда у пациентов младше 18 лет.

Препарат Вальсакор противопоказан у детей в возрасте до 6 лет по показанию «артериальная гипертензия», у детей и подростков в возрасте до 18 лет – по другим показаниям.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность применения валсартана у находящихся на гемодиализе детей в возрасте от 6 до 18 лет или с КК менее 30 мл/мин не изучена. Поэтому применение препарата Вальсакор у таких пациентов не рекомендуется. Детям от 6 до 18 лет с КК более 30 мл/мин коррекции дозы препарата Вальсакор не требуется. Следует тщательно контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Вальсакор противопоказан детям в возрасте от 6 до 18 лет с тяжелым нарушением функции печени, билиарным циррозом и холестазом. Клинический опыт применения валсартана у данной категории пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени ограничен; доза валсартана у таких пациентов не должна превышать 80 мг.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать, не разжевывая, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к валсартану и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

- Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком либо ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторами АПФ.

Принимать с осторожностью при двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, гиперкалиемии, первичном гиперальдостеронизме, при соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли; при состояниях, сопровождающихся дефицитом натрия в организме и (или) снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе диарея, рвота, лечение большими дозами диуретиков); у пациентов с КК менее 10 мл/мин, у пациентов в возрасте от 6 до 18 лет и КК менее 30 мл/мин, в том числе находящихся на гемодиализе, с легким и умеренным нарушением функции печени (≤ 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) билиарного и небилиарного генеза без явлений холестаза; у пациентов с ХСН III–IV функционального класса (по классификации NYHA), функция почек которых зависит от состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМП), а также у пациентов после трансплантации почки.

С осторожностью осуществлять одновременное применение АРА II, включая валсартан, с другими лекарственными средствами, ингибирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ и (или) алискирен (препараты, содержащие алискирен).

Пациенты с нарушением функции почек

Следует избегать одновременного применения АРА II, включая Вальсакор, или ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с

сахарным диабетом и нарушением функции почек средней и тяжелой степени (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Гиперкалиемия

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

Трансплантация почки

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

Дефицит в организме натрия и (или) снижение ОЦК

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

В случае возникновения выраженного снижения АД пациенту следует придать горизонтальное положение с приподнятыми ногами, при необходимости провести внутривенно (в/в) инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Вальсакор может быть продолжено.

Стеноз почечной артерии

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

Первичный гиперальдостеронизм

Препарат неэффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным

гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.

ХСН/период после перенесенного инфаркта миокарда

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

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

Комбинированная терапия при артериальной гипертензии

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

Комбинированная терапия в период после перенесенного инфаркта миокарда

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

Комбинированная терапия при ХСН

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

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

Ангионевротический отек, включая отек Квинке

Ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовой щели, приводящий к обструкции дыхательных путей, и (или) отек лица, губ, глотки и (или) отек языка встречался у пациентов, получавших валсартан; у некоторых из этих пациентов ранее возникал ангионевротический отек на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата Вальсакор в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно отменен, возобновление приема препарата Вальсакор запрещено.

Нарушение функции печени

Валсартан выводится главным образом в неизменном виде через кишечник с желчью. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вальсакор у пациентов с заболеваниями печени (особенно при обструктивных заболеваниях желчевыводящих путей), сопровождающихся нарушением функции печени.

Пациенты с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (митральный стеноз, аортальный стеноз или ГОКМП)

Следует проявлять особую осторожность при применении препарата Вальсакор у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или ГОКМП.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) нарушением функции почек средней и тяжелой степени ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствуют клинически значимые взаимодействия со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

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

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

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

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

Белки-переносчики

По результатам исследования *in vitro* на культурах печени валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)).

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и усиление в связи с этим токсических проявлений, поэтому рекомендуется проводить контроль содержания лития в сыворотке крови. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Вальсакор и диуретиками.

Лекарственные препараты, которые могут привести к увеличению содержания калия в плазме крови

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (в т.ч. спиронолактона, триамтерена, амилорида), препаратов калия, солей, содержащих калий, а также других препаратов, способных увеличивать содержание калия (например, гепарин и т.д.), может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови; у пациентов с сердечной недостаточностью – к увеличению концентрации креатинина сыворотки крови. Если такое комбинированное лечение признано необходимым, следует соблюдать осторожность.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Резюме рисков

Как и для любого другого препарата, оказывающего влияние на РААС, применение препарата Вальсакор противопоказано при беременности. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода.

Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода.

Новорожденных, матери которых получали терапию АРА II, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. При непреднамеренном

при приеме валсартана при беременности описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

В случае, если беременность диагностирована в период лечения препаратом Вальсакор препарат следует отменить как можно раньше.

Клинические аспекты

Материнский и (или) эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием

Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развитие послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.

Риск со стороны плода/новорожденного

Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместрах, может приводить к ухудшению функции почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибель плода.

При непреднамеренном приеме препаратов АРА II во время беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.

Новорожденных, матери которых получали терапию АРА II, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг), и кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей и суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для

человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).

Лактация

Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко. В доклинических исследованиях было показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих крыс. Применение препарата в период кормления грудью противопоказано.

Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Вальсакор не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата на фертильность человека.

При исследовании на животных не наблюдалось эффектов воздействия валсартана на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность пациентам, принимающим препарат Вальсакор, при управлении транспортными средствами, механизмами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т. к. на фоне терапии возможно развитие таких нежелательных реакций как головокружение или обморок.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Все нежелательные реакции валсартана, выявленные в клинической практике и при анализе лабораторных показателей, невозможно отнести к какой-либо частоте возникновения, поэтому они отнесены к группе «частота неизвестна».

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Пациенты с артериальной гипертензией

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

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

Нарушения со стороны иммунной системы:

частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Нарушения метаболизма и питания:

частота неизвестна – гиперкалиемиия, гипонатриемия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов:

частота неизвестна – васкулит.

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

нечасто – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто – боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

частота неизвестна – миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна – нарушение функции почек и почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

~~не часто~~ – повышенная утомляемость.

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

Пациенты, получающие валсартан после перенесенного острого инфаркта миокарда и (или) при ХСН

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

частота неизвестна – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – гиперкалиемия;

частота неизвестна – гиперкалиемия*, гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение, ортостатическое (постуральное) головокружение;

нечасто – обморок, головная боль.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – усиление симптомов ХСН.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия;

частота неизвестна – васкулит.

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

нечасто – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто – тошнота, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

частота неизвестна – повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – ангионевротический отек;

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

частота неизвестна – миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – нарушение функции почек и почечная недостаточность;

нечасто – ОПН, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

частота неизвестна – повышение концентрации остаточного азота мочевины в сыворотке крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто – астения, повышенная утомляемость.

* По результатам пострегистрационных исследований.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: +374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: +996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, которое может привести к нарушению сознания, коллапсу и (или) шоку.

Лечение

Симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. При передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка.

При выраженном снижении АД необходимо перевести пациента в положение «лежа на спине» с приподнятыми вверх ногами, далее следует провести мероприятия, направленные на поддержание функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем (включая регулярный контроль), восполнение ОЦК (в/в введение 0,9 % раствора натрия хлорида) и контроль

суточного диуреза.

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II

Код АТХ: C09CA03

Механизм действия/фармакодинамические эффекты

Валсартан – активный специфический АРА II, предназначенный для приема внутрь. Избирательно блокирует рецепторы подтипа AT_1 , которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Следствием блокады AT_1 -рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные AT_2 -рецепторы. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1 -рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2 . Отсутствуют данные о том, что валсартан взаимодействует или блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, имеющие важное значение в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Валсартан не ингибирует АПФ, также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина, что уменьшает вероятность возникновения кашля при приеме препарата Вальсакор. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших валсартан (2,6 % у пациентов, получавших валсартан, и 7,9 % – у пациентов, получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании частота развития сухого кашля при применении валсартана и тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5 % и 19,0 % соответственно по сравнению с 68,5 % пациентов, которые получали ингибитор АПФ ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность и безопасность

Применение при артериальной гипертензии у пациентов старше 18 лет

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

После применения внутрь разовой дозы препарата у большинства пациентов начало

антигипертензивного действия наблюдается в течение 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4–6 часов, сохраняющееся более 24 часов. При повторном применении препарата максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2–4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. В случае одновременного применения препарата с гидрохлортиазидом достигается достоверное дополнительное снижение АД.

Резкое прекращение применения валсартана не сопровождается значительным повышением АД или другими нежелательными явлениями. У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, принимающих валсартан в дозе 160–320 мг, отмечается значительное снижение протеинурии (36–44 %).

Применение после острого инфаркта миокарда у пациентов старше 18 лет

При применении препарата в течение 2-х лет у пациентов, которые начали принимать в период от 12 часов до 10 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда (осложненного левожелудочковой недостаточностью и (или) систолической дисфункцией левого желудочка), снижаются показатели общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и увеличивается время до первой госпитализации по поводу обострения течения ХСН, повторного инфаркта миокарда, внезапной остановки сердца и инсульта (без летального исхода). Профиль безопасности валсартана у пациентов с острым инфарктом миокарда сходен с таковым при других состояниях.

ХСН у пациентов старше 18 лет

При применении валсартана (в средней суточной дозе 254 мг) в течение 2-х лет у пациентов с ХСН II (62 %), III (36 %) и IV (2 %) функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 40 % и внутренним диастолическим диаметром левого желудочка более 2,9 см/м², получающих стандартную терапию, включая ингибиторы АПФ (93 %), диуретики (86 %), дигоксин (67 %) и бета-адреноблокаторы (36 %), отмечается достоверное снижение (на 27,5 %) риска госпитализации по поводу обострения течения ХСН.

У пациентов, не получавших ингибиторы АПФ, отмечается значительное снижение показателя общей смертности (на 33 %), сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанной с ХСН (время до наступления первого сердечно-сосудистого события), которые оцениваются по следующим показателям: смерть, внезапная смерть с проведением реанимации, госпитализация по поводу обострения течения ХСН, в/в введение инотропных или сосудорасширяющих препаратов в течение 4 или более часов без

госпитализации (на 44 %). В группе пациентов, получающих ингибиторы АПФ (без бета-адреноблокаторов), на фоне лечения валсартаном не наблюдается снижения показателя общей смертности, однако уменьшаются показатели сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанной с ХСН на 18,3 %.

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

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

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Объем распределения (V_d) валсартана в период равновесного состояния после в/в введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94–97 %), преимущественно с альбуминами.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

В диапазоне изученных доз фармакокинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении валсартана изменений фармакокинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана 1 раз в сутки кумуляция незначительная. Концентрации валсартана в плазме крови у мужчин и женщин были одинаковы.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты с ХСН

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У некоторых пациентов в возрасте старше 65 лет системная биодоступность валсартана выше таковой у пациентов молодого возраста, однако клиническая значимость этого факта отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Корреляция между функцией почек и системной биодоступностью валсартана отсутствует.

У пациентов с нарушением функции почек и КК более 10 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. В настоящее время не имеется данных о применении у пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени отмечается повышение биодоступности (AUC) валсартана в 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако не наблюдается корреляции значений AUC валсартана со степенью нарушения функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалось.

Дети и подростки от 6 до 18 лет

Фармакокинетика валсартана у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет не отличается от фармакокинетики валсартана у пациентов старше 18 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вальсакор, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон-K25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза бсп

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Макрогол-4000

Вальсакор, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон-K25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза бср

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид красный (E172)

Макрогол-4000

Вальсакор, 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон-K25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза бср

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Макрогол-4000

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения

По 7 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала поливинилхлорид/полиэтилен/поливиденхлорид и фольги алюминиевой.

По 4 блистера (по 7 таблеток) (таблетки 80 мг и 160 мг) или по 2, 4 или 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

При производстве на ООО «КРКА-РУС», Россия

(таблетки 80 мг и 160 мг)

по 7 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала поливинилхлорид/полиэтилен/поливиденхлорид и фольги алюминиевой.

По 4 блистера (по 7 таблеток) или по 2, 4 или 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: +374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: +996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001189)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 8 сентября 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Вальсакор доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.