

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД РБ

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

7213 - 2019

Вальсакор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг и 160 мг
Valsartan

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ



1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг или 160 мг валсартана.

Вспомогательные вещества с известным действием:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит 28,50 мг лактозы

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 160 мг содержит 57,00 мг лактозы

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки 80 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. Риска предназначена для деления таблетки на две равные части.

Таблетки 160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета. Риска предназначена для деления таблетки на две равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Артериальная гипертензия.

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых, детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет

- Недавно перенесенный инфаркт миокарда

Лечение клинически стабильных взрослых пациентов с симптомами сердечной недостаточности или бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка после недавно перенесенного (12 часов-10 дней) инфаркта миокарда (см. разделы 4.4 и 5.1).

- Сердечная недостаточность

Лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями у взрослых, когда ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) не могут быть использованы, или в качестве дополненной терапии к ингибиторам АПФ, когда не могут быть использованы антагонисты минералокортикоидных рецепторов (см. разделы 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза валсартана составляет 80 мг один раз в сутки.

Антигипертензивный эффект развивается в течение 2-х недель и достигает своего максимума через 4 недели. Если не достигается адекватный контроль артериального давления, доза может быть увеличена до 160 мг. Максимальная суточная доза – 320 мг. Возможно комбинирование

7213 - 2019



с другими гипотензивными препаратами (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавление диуретика, такого как гидрохлортиазид, более значительно снижает артериальное давление.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда

У клинически стабильных пациентов лечение начинают уже через 12 ч после перенесенного инфаркта миокарда. Начальная доза составляет 20 мг 2 раза в сутки, в течение нескольких недель доза постепенно увеличивается до 40 мг, 80 мг и 160 мг 2 раза в день. Начальная доза обеспечивается за счет деления таблетки 40 мг.

Рекомендуется дозу 80 мг 2 раза в день достигать в течение 2-х недель после начала лечения, а максимальную суточную дозу, 160 мг 2 раза в день, в течение трех месяцев, при хорошей переносимости пациентом. При возникновении симптоматической гипотензии или нарушения функции почек может потребоваться снижение дозы.

Валсартан может применяться у пациентов после инфаркта миокарда в сочетании с другими препаратами, например, тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой, бета-блокаторами, статинами и диуретиками. Не рекомендуется одновременный прием тройной комбинации иАПФ, бета-адреноблокаторов и валсартана (см. разделы 4.4 и 5.1).

Обследование пациентов после инфаркта миокарда обязательно должно включать оценку функции почек.

Сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза валсартана составляет 40 мг два раза в сутки. Возможно постепенное увеличение до 80 мг, при хорошей переносимости – до 160 мг два раза в сутки с интервалом не менее двух недель, т.е. до максимальной дозы переносимой пациентом.

Следует принять во внимание уменьшение дозы сопутствующего диуретика.

Максимальная суточная доза, принимаемая в клинических исследованиях, была 320 мг, разделенных на 2 приема. Валсартан можно применять в комбинированной терапии при лечении сердечной недостаточности. Тем не менее, тройная комбинация ингибитора АПФ, валсартана и бета-блокатора или калийсберегающего диуретика не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.1). Обследование пациентов с сердечной недостаточностью обязательно должно включать оценку функции почек.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов корректировка дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина >10 мл/мин или 0,167 мл/с корректировка дозы не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг. Валсартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, билиарным циррозом и пациентам с холестазом (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрические пациенты

Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков

Дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет

Начальная доза составляет 40 мг один раз в день для детей весом до 35 кг и 80 мг один раз в день для тех, кто весит 35 кг и больше. Дозу следует корректировать в соответствии с артериальным давлением и переносимостью. Данные о максимальных дозах, изученных в клинических испытаниях, приведены ниже в таблице.

У детей и подростков в связи с отсутствием клинических данных не рекомендуется использовать дозы валсартан превышающие приведенные в таблице.

Вес	Максимальная доза, изученная в клинических испытаниях
≥ 18 кг < 35 кг	80 мг
≥ 35 кг < 80 кг	160 мг
≥ 80 кг ≤ 160 кг	320 мг

Дети младше 6 лет

Доступные данные описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2. Безопасность и эффективность валсартана для детей в возрасте до 1 года не установлена.

Дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет с нарушением функции почек

Использование валсартана у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин и пациентов, находящихся на диализе не изучено, поэтому применение валсартана у данной группы пациентов не рекомендуется. У пациентов с клиренсом креатинина >30 мл/мин коррекция дозы не требуется. Необходимо тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет с нарушением функции печени

Как и у взрослых, валсартан противопоказан детям и подросткам с тяжелой печеночной недостаточностью, билиарным циррозом и холестазом (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2). Клинический опыт применения валсартана у детей с легкой и умеренной печеночной недостаточностью ограничен. Доза валсартана для таких пациентов не должна превышать 80 мг.

Сердечная недостаточность и недавно перенесенный инфаркт миокарда в педиатрической популяции

Валсартан не рекомендуется для лечения сердечной недостаточности или недавно перенесенного инфаркта миокарда у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к валсартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз и холестаз.
- Второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)
- Одновременное применение Вальсакора® и алискиренсодержащих лекарственных средств противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперкалиемика

Одновременное применение с калиевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, и другими веществами, которые могут повышать уровень калия (гепарин и др.) не рекомендуется. В случае необходимости следует проводить мониторинг уровня калия.

Нарушения функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин и пациентов, находящихся на гемодиализе, валсартан следует использовать с осторожностью в связи с тем, что в настоящее время нет данных по его безопасному использованию. Пациентам с клиренсом креатинина > 10 мл/мин коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 5.2). Сопутствующее применение БРА, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном, противопоказано пациентам с почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл / мин / 1,73 м²) (см. разделы 4.3 и 4.5).

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью без холестаза валсартан следует назначать с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пациенты с дефицитом натрия и/или жидкости

У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, вследствие приема больших доз диуретиков, в редких случаях в начале терапии валсартаном может развиваться выраженная артериальная гипотензия. Перед началом лечения валсартаном рекомендуется восстановить содержание электролитов и жидкости в организме, в частности, путем уменьшения доз диуретиков.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки безопасность лечения валсартаном не установлена. Краткосрочное введение валсартана 12 пациентам с вторичной реноваскулярной гипертензией по отношению к пациентам с односторонним стенозом почечной артерии не выявило значительных изменений в показателях почечной гемодинамики, уровне креатинина или азота мочевины крови. Тем не менее, другие вещества, которые могут влиять на ренин-ангиотензиновую систему могут увеличивать уровень мочевины крови и креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии, поэтому при лечении валсартаном рекомендуется мониторинг почечной функции.

Почечная трансплантация

В настоящее время нет данных о применении валсартана у пациентов, которые недавно подверглись трансплантации почек.

Первичный гиперальдостеронизм

Валсартан не следует принимать пациентам с первичным гиперальдостеронизмом, т.к. их ренин-ангиотензиновая система не активна.

Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

При приеме валсартана, как и при приеме других вазодилататоров, следует соблюдать особую осторожность пациентам, страдающим стенозом аорты и митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Беременность

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) не следует принимать во время беременности. Если продолжение терапии БРА II не считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Если беременность диагностирована, лечение БРА II следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Недавно перенесенный инфаркт миокарда

Сочетание каптоприла и валсартана не имеет дополнительных клинических преимуществ, но повышает риск возникновения побочных эффектов (см. разделы 4.2 и 5.1). Таким образом, комбинация валсартана и ингибиторов АПФ не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при назначении валсартана у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда. Обследование пациентов после перенесенного инфаркта миокарда всегда должно включать оценку функции почек (см. раздел 4.2).

Использование валсартана у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда может привести к некоторому снижению артериального давления, но прекращение терапии из-за продолжающейся симптоматической гипотонии обычно не требуется при условии коррекции дозы согласно инструкции (см. раздел 4.2).

Сердечная недостаточность

Риск нежелательных реакций, особенно гипотензии, гиперкалиемии и снижения почечной функции (включая острую почечную недостаточность), может увеличиваться при приеме валсартана в комбинации с ингибиторами АПФ. У пациентов с сердечной недостаточностью тройная комбинация ингибитора АПФ, бета - блокатора и валсартана не имеет клинических преимуществ (см. раздел 5.1), повышает риск развития побочных эффектов, и поэтому не рекомендуется. Не рекомендуется также тройная комбинация ингибитора АПФ, антагониста минералокортикоидного рецептора и валсартана. Использование этих комбинаций должно проводиться под специальным контролем и при условии постоянного тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Следует соблюдать осторожность при назначении валсартана пациентам с сердечной недостаточностью. Обследование пациентов с сердечной недостаточностью всегда должно включать оценку функции почек (см. раздел 4.2). Использование валсартана у таких пациентов может привести к некоторому снижению артериального давления, но прекращение терапии из-за продолжающейся симптоматической гипотонии обычно не требуется, при условии коррекции дозы согласно инструкции (см. раздел 4.2).

У пациентов почечная функция может зависеть от активности ренин-ангиотензиновой системы (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), при лечении ингибиторами АПФ наблюдалась олигурия и/или прогрессирующая азотемия и, в

редких случаях, острая почечная недостаточность и/или смерть. Так как валсартан является антагонистом рецепторов ангиотензина II, не может быть исключено, что его применение может быть связано с нарушением функции почек.

Отек Квинке

Были зарегистрированы случаи отека Квинке, который сопровождался отеком гортани, голосовой щели, что приводило к обструкции дыхательных путей, и/или отеком лица, губ глотки и/или языка, у пациентов, получавших валсартан; у некоторых из этих пациентов отек Квинке наблюдался ранее при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При признаках развивающегося отека Квинке прием валсартана должен быть немедленно прекращен. У таких пациентов не допускается его повторное применение (см. раздел 4.8).

Двойная блокада ренин - ангиотензин – альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада ренин – ангиотензин - альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Вследствие двойной блокады РААС комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Проведение двойной блокады РААС (при абсолютной необходимости) должно проходить под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Совместное применение иАПФ и БРА II не должно быть использовано у пациентов с диабетической нефропатией.

Педиатрические пациенты

Нарушение функции почек

Нет данных использования валсартана у педиатрических пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и находящихся на диализе, следовательно, валсартан не рекомендован данной группе пациентов. Пациентам с клиренсом креатинина > 30 мл/мин коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 5.2). Во время лечения валсартаном следует тщательно контролировать почечную функцию и уровень калия в сыворотке крови. В частности, при состояниях, нарушающих функцию почек (лихорадка, обезвоживание).

Сопутствующее применение БРА, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном, противопоказано пациентам с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл / мин / 1,73 м²) (см. разделы 4.3 и 4.5).

Нарушение функции печени

Как и у взрослых, валсартан противопоказан педиатрическим пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени, билиарным циррозом печени и пациентов с холестазом (см. разделы 4.3 и 5.2). Существует ограниченный опыт применения валсартана в педиатрии у пациентов с нарушениями печеночных функций средней и тяжелой степени тяжести. У таких пациентов доза валсартана не должна превышать 80 мг.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Вальсакор® содержит лактозу. Пациенты с такими редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны принимать препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Двойная блокада ренин- ангиотензин – альдостероновой системы (РААС)

Данные клинических исследований показали, что в сравнении с использованием одного РААС-действующего агента двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, связана с более высокой частотой таких побочных эффектов, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Одновременное применение не рекомендуется:

Литий

Обратимое повышение сывороточных концентраций лития и токсичность были зарегистрированы при одновременном приеме с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II, включая валсартан. Если возникает необходимость одновременного приема указанной комбинации, рекомендуется тщательный мониторинг уровня сывороточного лития. При использовании дополнительно диуретика риск литиевой токсичности может предположительно увеличиться.

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, заменители соли, содержащие калий и другие вещества, повышающие уровень калия

Рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме при необходимости одновременного применения валсартана и лекарственных средств, влияющих на уровень калия плазмы.

Применять с осторожностью при одновременном применении:

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки) и неселективные НПВП

При одновременном приеме антагонистов ангиотензина II и НПВС может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Кроме того, повышается риск ухудшения функций почек и увеличения сывороточного калия. Таким образом, рекомендуется мониторинг функции почек в начале лечения и адекватная гидратация пациента.

Транспортеры

Данные *in vitro* показали, что валсартан является субстратом транспортера печеночного захвата OATP1B1/OATP1B3 и печеночного эффлюксного транспортера MRP2. Клиническая значимость этого вывода неизвестна. Совместное применение ингибиторов переноса (например, рифампицина, циклоспорина) или эффлюксного транспортера (например, ритонавира) может увеличить системное воздействие валсартана. Необходимо проявлять особую внимательность при инициации или прекращении лечения такими препаратами.

Другие

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными средствами в исследованиях взаимодействия не отмечено. Препараты, протестированные в клинических исследованиях, включали в себя циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин и глибенкламид.

Педиатрические пациенты

При артериальной гипертензии у детей и подростков, связанной с нарушением функции почек, рекомендуется с осторожностью назначать одновременное применение валсартана и других лекарственных средств, которые ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что может привести к увеличению калия в сыворотке крови. Функцию почек и уровень калия в сыворотке крови следует тщательно контролировать.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные, свидетельствующие о тератогенном риске воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не были убедительными, однако повышение риска не может быть исключено. Хотя не существует эпидемиологически контролируемых данных о риске при приеме антагонистов ангиотензина II, аналогичный риск может иметь место для данного класса препаратов. Если продолжение терапии антагонистами ангиотензина II считается необходимым, пациентам, планирующим беременность, следует искать альтернативное антигипертензивное лечение с изученным профилем безопасности во время беременности. Если беременность диагностирована, лечение антагонистами

ангиотензина II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать альтернативную терапию.

Терапия антагонистами ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности, как известно, вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечную недостаточность, гипотензию, гиперкалиемию) (см. раздел 5.3).

Если лечение начато во втором триместре беременности, рекомендуется проводить УЗИ функций почек и черепа.

Младенцы, чьи матери проходили лечение антагонистами ангиотензина II, должны наблюдаться на наличие гипотонии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Грудное вскармливание

Применение валсартана во время грудного вскармливания не рекомендуется, т.к. нет информации относительно его использования во время кормления грудью. Предпочтительно альтернативное лечение с изученным профилем безопасности препарата, особенно во время кормления новорожденных и недоношенных детей.

Фертильность

Негативное воздействие на репродуктивную функцию самцов и самок крыс не наблюдалось при пероральном приеме в дозе 200 мг/кг/день. Эта доза в 6 раз превышает максимально рекомендуемую дозу для человека в расчете мг/м² (предположительный расчет для перорального приема препарата в дозе 320 мг для пациента 60 кг).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами не проводились. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует принимать во внимание, что при приеме валсартана возможно возникновение головокружения или усталости.

4.8 Нежелательные реакции

В ходе контролируемых клинических испытаний было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией общая частота нежелательных реакций была сопоставима с плацебо и соответствовала фармакологии валсартана. Частота возникновения нежелательных реакций по отношению к общей частоте нежелательных реакций не зависит от дозы, длительности заболевания, пола, возраста и расы.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости. Для всех нежелательных реакций, зарегистрированных в пострегистрационный период и в ходе лабораторных исследований, частота не определена; следовательно, они упоминаются как «частота неизвестна».

Гипертензия

Частота возникновения	Нарушения
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Частота неизвестна	Снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Частота неизвестна	Гиперчувствительность, сывороточную реакцию, включая

<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Частота неизвестна	Увеличение уровня калия, гипонатриемия
<i>Нарушения со стороны слуха и системы лабиринта</i>	
Нечасто	Вертиго
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Частота неизвестна	Васкулит
<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Кашель
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Нечасто	Абдоминальная боль
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна	Повышение значений функций печени, включая увеличение уровня сывороточного билирубина
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Частота неизвестна	Ангиоэдема, сыпь, зуд
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Частота неизвестна	Миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна	Почечная недостаточность и нарушения функций почек, повышение уровня сывороточного креатинина
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Не часто	Утомляемость

Педиатрические пациенты

Артериальная гипертензия

Антигипертензивный эффект валсартана был оценен в двух рандомизированных двойных слепых клинических испытаниях, в которых участвовал 561 пациент от 6 до 18 лет. Значимых различий с точки зрения вида, частоты и тяжести побочных реакций, выявленных между профилем безопасности для педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 18 лет и ранее сообщавшимися для взрослых пациентов не установлено, за исключением желудочно-кишечных расстройств (например, боль в животе, тошнота, рвота) и головокружение.

Нейрокогнитивная оценка развития педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 16 лет, не выявила клинически значимого негативного воздействия после лечения валсартаном в течение одного года.

Проведен объединенный анализ 560 педиатрических пациентов с гипертензией (в возрасте 6-17 лет), получавших либо монотерапию валсартаном [n=483], либо комбинированную антигипертензивную терапию, включая валсартан [n=77]. Из 560 пациентов 85 (15,2%) имели хроническую почечную недостаточность (исходная СКФ <90 мл/мин/1,73м²). В целом 45 (8,0%) пациентов прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений. В целом 111 (19,8%) пациентов испытывали нежелательную лекарственную реакцию (НЛР), наиболее частыми из которых были головная боль (5,4%), головокружение (2,3%) и гиперкалиемия (2,3%). У пациентов с хронической почечной недостаточностью наиболее частыми НЛР были гиперкалиемия (12,9%), головная боль (7,1%), повышение креатинина в крови (5,9%) и гипотензия (4,7%). У пациентов без хронической почечной недостаточности наиболее частыми НЛР были головная боль (5,1%) и головокружение (2,7%). Нежелательные реакции наблюдались чаще у пациентов, получавших валсартан в комбинации с другими гипотензивными препаратами, чем у пациентов, получавших только валсартан.

Антигипертензивный эффект валсартана у детей в возрасте от 1 до 6 лет оценивался в трех рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях (каждое с последующим периодом продления). В первом исследовании у 90 детей в возрасте от 1 до 6 лет наблюдались два случая смертельных исходов и единичные случаи заметного повышения трансаминаз

печени. Эти случаи произошли в популяции со значительными сопутствующими заболеваниями. Причинно-следственная связь с валсартаном не установлена. В двух последующих исследованиях, в которых были рандомизированы 202 ребенка в возрасте от 1 до 6 лет, при лечении валсартаном не было отмечено значительного повышения уровня печеночных трансаминаз или смертельных исходов.

В объединенном анализе двух последующих исследований с участием 202 детей с гипертонической болезнью (в возрасте от 1 до 6 лет) все пациенты получали монотерапию валсартаном в двойные слепые периоды (за исключением периода отмены плацебо). Из них 186 пациентов продолжили участие в расширенном исследовании или в открытом периоде. Из 202 пациентов у 33 (16,3%) была хроническая почечная недостаточность (исходная рСКФ <90 мл/мин). В двойном слепом периоде два пациента (1%) прекратили прием из-за нежелательного явления, а в открытом или продленном периоде четыре пациента (2,1%) прекратили лечение из-за нежелательного явления. В двойном слепом периоде у 13 (7,0%) пациентов возникла хотя бы одна НЛР. Наиболее частыми НЛР были рвота $n = 3$ (1,6%) и диарея $n = 2$ (1,1%). В группе с хронической почечной недостаточностью была одна НЛР (диарея). В период открытого исследования у 5,4% пациентов (10/186) была хотя бы одна НЛР. Наиболее частой нежелательной реакцией было снижение аппетита, о котором сообщили два пациента (1,1%). Как в период двойного слепого исследования, так и в период открытого исследования гиперкалиемия регистрировалась у одного пациента в каждый период. Ни в двойном слепом, ни в открытом исследовании не было случаев гипотонии или головокружения.

Гиперкалиемия чаще наблюдалась у детей и подростков в возрасте от 1 до 18 лет с хронической почечной недостаточностью. Риск гиперкалиемии может быть выше у детей в возрасте от 1 до 5 лет по сравнению с детьми в возрасте от 6 до 18 лет.

По данным контролируемых клинических исследований профиль безопасности варьирует у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и/или сердечной недостаточностью относительно общего количества профилей безопасности у пациентов с артериальной гипертензией. Это может быть связано с основным заболеванием. Общая частота побочных реакций, наблюдаемых у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и/или сердечной недостаточностью, представлена ниже:

Перенесенный инфаркт миокарда и/или сердечная недостаточность

Частота возникновения	Нарушения
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Частота неизвестна	Тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Частота неизвестна	Гиперчувствительность, включая сывороточную реакцию
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Нечасто	Гиперкалиемия
Частота неизвестна	Увеличение уровня сывороточного калия, гипонатриемия
<i>Нарушения со стороны центральной нервной системы</i>	
Часто	Головокружение, постуральное головокружение
Нечасто	Обморок, головная боль
<i>Нарушения со стороны слуха и системы лабиринта</i>	
Нечасто	Вертиго
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Сердечная недостаточность
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Гипотензия, ортостатическая гипотензия
Частота неизвестна	Васкулит

<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</i>			
Нечасто		Кашель	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Нечасто		Тошнота, диарея	
<i>Нарушения со стороны печени и желчного пузыря</i>			
Частота неизвестна		Повышение	уровня печеночных ферментов
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>			
Нечасто		Ангиоэдема	
Частота неизвестна		Сыпь, зуд	
<i>Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</i>			
Частота неизвестна		Миалгия	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
Часто		Почечная недостаточность и нарушения функций почек	
Нечасто		Острая почечная недостаточность, повышение уровня сывороточного креатинина	
Частота неизвестна		Повышение уровня мочевины в крови	
<i>Общие нарушения и нарушения в месте введения</i>			
Нечасто		Астения, утомляемость	

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы: в результате передозировки валсартаном наблюдается выраженная гипотензия, которая может привести к угнетению сознания, коллапсу кровообращения и/или шоку.

Лечение: Зависит от времени приема препарата, типа и тяжести симптомов; первичное значение имеет стабилизация кровообращения. Если наблюдается гипотензия, пациента необходимо поместить в лежачее положение и проводить коррекцию объема крови. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II. Код АТХ [C09CA03].

Валсартан является пероральным селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II. Оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы AT₁. Следствием блокады AT₁-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа AT₂, что предположительно регулирует эффекты AT₁-рецепторов. Валсартан не имеет агонистической

активности в отношении АТ₁-рецепторов. Его сродство к рецепторам подтипа АТ₁ примерно в 20000 раз больше, чем к рецепторам подтипа АТ₂. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Валсартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), известный также под названием кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции P, поэтому при приеме антагонистов ангиотензина II маловероятно развитие сухого кашля. Клинические исследования, в которых валсартан сравнивался с ингибитором АПФ, показали, что частота развития сухого кашля была достоверно ($p < 0,05$) меньше у пациентов, получавших валсартан по сравнению с пациентами, получавшими ингибитор АПФ (2,6% против 7,9% соответственно). В клинических исследованиях у пациентов с кашлем в анамнезе во время терапии ингибиторами АПФ сухой кашель отмечался у 19,5% пациентов, переведенных на валсартан и 19,0% пациентов, получавших тиазидные диуретики по сравнению с 68,5% пациентов, получавших ингибитор АПФ ($p < 0,05$).

Гипертензия

При лечении артериальной гипертензии валсартан снижает артериальное давление, не влияя на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

После приема внутрь разовой дозы препарата антигипертензивный эффект развивается в течение 2 часов, а максимальное снижение артериального давления (АД) достигается в течение 4 – 6 часов. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется в течение 24 часов после его приема. При повторных назначениях валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от доз, достигается через 2 – 4 недели и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлортиазидом позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД. Внезапное прекращение приема валсартана не сопровождается резким подъемом АД или другими нежелательными клиническими последствиями.

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией с диабетом 2 типа и микроальбуминурией, прием валсартана приводит к снижению почечной экскреции альбумина. В исследовании MARVAL оценивали снижение экскреции альбумина с мочой (ОАЭ) при приеме валсартана (80-160 мг / однократно) по сравнению с амлодипином (5-10 мг / однократно), у 332 пациентов с сахарным диабетом второго типа (средний возраст: 58 лет; 265 мужчин), с микроальбуминурией (валсартан: 58 мкг/мин; амлодипин: 55,4 мкг/мин), нормальным или высоким давлением и с сохраненной функцией почек (креатинин крови < 120 мкмоль/л). На 24-й неделе, ОАЭ была снижена ($p < 0,001$) на 42% (-24,2 мкг/мин; 95% ДИ: -40,4 до -19,1) с валсартаном и приблизительно на 3% (-1,7 мкг/мин; 95% ДИ: -5,6 до 14,9) с амлодипином, несмотря на аналогичные показатели снижения артериального давления в обеих группах.

В исследовании DROP дополнительно изучалась эффективность валсартана в снижении ОАЭ у 391 пациента с гипертонической болезнью (АД = 150/88 мм рт.ст.), с диабетом 2 типа, альбуминурией (среднее значение = 102 мкг/мин; 20-700 мкг/мин) и сохраненной функцией почек (средняя концентрация креатинина в сыворотке = 80 мкмоль/л). Пациенты были рандомизированы для приема одной из 3-х доз валсартана (160, 320 и 640 мг/однократно) и получали лечение в течение 30 недель. Цель исследования состояла в том, чтобы определить оптимальную дозу валсартана для снижения ОАЭ у пациентов с артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. Через 30 недель, процентное изменение в ОАЭ было значительно снижено на 36% от исходного уровня с валсартаном 160 мг (95% ДИ: от 22 до 47%), и на 44% с валсартаном 320 мг (95% ДИ: от 31 до 54%). Был сделан вывод о том, что 160-320 мг валсартана вызывает клинически значимое сокращение ОАЭ у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Недавний инфаркт миокарда

Исследование валсартана при остром инфаркте миокарда (VALIANT) было рандомизированным, контролируемым, многонациональным, двойным слепым исследованием у 14703 пациентов с острым инфарктом миокарда и признаками, симптомами или радиологическим подтверждением застойной сердечной недостаточности и/или доказательствами систолической дисфункцией левого желудочка (проявляется как фракция

выброса $\leq 40\%$ радионуклидной вентрикулографией или $\leq 35\%$ по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографией). Пациенты были рандомизированы в течение от 12 часов до 10 дней после появления симптомов инфаркта миокарда для приема валсартана, каптоприла или их комбинации. Средняя продолжительность лечения составляла два года. Первичной конечной точкой было время смерти от всех причин.

Валсартан был так же эффективен, как и каптоприл в снижении смертности от всех причин после инфаркта миокарда. Смертность от всех причин была одинаковой у валсартана (19,9%), каптоприла (19,5%) и валсартана + каптоприла (19,3%). Комбинация валсартана с каптоприлом не добавила дополнительных преимуществ по сравнению с каптоприлом. Не было различий между валсартаном и каптоприлом в смертности от всех причин в зависимости от возраста, пола, расы, базовых методов лечения или основного заболевания. Валсартан был также эффективен в снижении и в продлении времени до сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, рецидивирующего инфаркта миокарда, реанимационных действий при остановке сердца, и нефатального инсульта (вторичная комбинированная конечная точка).

Профиль безопасности валсартана соответствовал клиническому течению пациентов, получавших лечение после инфаркта миокарда. Что касается почечной функции, то удвоение сывороточного креатинина наблюдалось у 4,2% пациентов, получавших валсартан, у 4,8% пациентов, получавших валсартан + каптоприл, и у 3,4% пациентов, получавших каптоприл. Исключения из исследований, вызванные различными типами почечной дисфункции, наблюдались у 1,1% пациентов, получавших валсартан, у 1,3% - валсартан+каптоприл, и у 0,8% пациентов, получавших каптоприл. Оценка функции почек должна быть включена в обследование пациентов после инфаркта миокарда.

Не было различий в смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности или заболеваниях при приеме бета-блокаторов в комбинации валсартан + каптоприл, по сравнению с только валсартаном или каптоприлом. Независимо от лечения, смертность была ниже в группе пациентов, получавших бета-блокатор, что указывает на то, что известное преимущество бета-блокаторов в этой популяции поддерживалось и в этом исследовании.

Сердечная недостаточность

Val-HeFT - рандомизированное, контролируемое, многонациональное клиническое исследование валсартана в сравнении с плацебо в влиянии на заболеваемость и смертность у пациентов с сердечной недостаточностью NYHA класса II (62%), III (36%) и IV (2%), получающих обычную терапию, с фракцией выброса $< 40\%$ и конечным диастолическим размером левого желудочка (LVDD) $> 2,9$ см/м. Базовая терапия включала ингибиторы АПФ (93%), диуретики (86%), дигоксин (67%) и бета-блокаторы (36%). Средняя продолжительность наблюдения составила почти два года. Средняя суточная доза валсартана в Val-HeFT составляла 254 мг. Исследование имело две первичные конечные точки: смертность от всех причин (время до смерти) и совокупно смертность и осложнения сердечной недостаточности (время до первого события), определяемое как смерть, внезапная смерть с реанимацией, госпитализация по причине сердечной недостаточности или введение внутривенных инотропов или сосудорасширяющих средств в течение четырех часов или более без госпитализации.

Смертность от всех причин была сходной ($p = NS$) в группе валсартана (19,7%) и группе плацебо (19,4%). Основным преимуществом было снижение риска ранней госпитализации при сердечной недостаточности (13,9% против 18,5%) на 27,5% (95% ДИ: 17-37%). Результаты, полученные в пользу плацебо (совокупно смертность и осложнения составили 21,9% в группе плацебо против 25,4% в группе валсартана) наблюдались у пациентов, получавших тройную комбинацию: ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и валсартан.

В подгруппе пациентов, не получавших ингибитор АПФ ($n = 366$), наибольшее преимущество имели показатели осложнений. В этой подгруппе смертность от всех причин была значительно снижена с валсартаном по сравнению с плацебо на 33% (95% ДИ: от -6% до 58%) (17,3% валсартан против 27,1% плацебо), а совокупно смертность и осложнения значительно уменьшились на 44% (24,9% валсартана против 42,5% плацебо).

У пациентов, получавших ингибитор АПФ без бета-блокатора, смертность от всех причин была сходной ($p = NS$) в группе валсартана (21,8%) и группе плацебо (22,5%). Совокупная

смертность и осложнения были значительно снижены на 18,3% (95% ДИ: от 8% до 28%) с валсартаном по сравнению с плацебо (31,0% против 36,3%). В общей популяции пациентов в Val-HeFT, получавших валсартан, наблюдалось значительное улучшение класса NYHA и признаков, и симптомов сердечной недостаточности, включая одышку, усталость, отек и хрипы по сравнению с плацебо. Пациенты, получавшие валсартан, имели более высокое качество жизни, о чем свидетельствует изменение в показателях жизни Миннесоты, живущих с сердечной недостаточностью, от базового уровня в конечной точке, чем при приеме плацебо. Фракция выброса у пациентов, получавших валсартан, была значительно увеличена, а уровень LVDD был значительно снижен с базового уровня в конечной точке по сравнению с плацебо.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов – мишеней в анамнезе. VA NEPHRON-D исследование было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функцию почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотонии. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты имеют отношение и к другим иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у пациентов с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Педиатрическая популяция

Гипертензия

Антигипертензивный эффект валсартана был изучен в четырех рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях у 561 педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 18 лет и 165 педиатрических пациентов в возрасте от 1 до 6 лет.

Почечные нарушения, расстройства мочеиспускания и ожирение являлись наиболее распространенными основными заболеваниями, потенциально способствовавшими развитию гипертензии у детей, участвовавших в этих исследованиях.

Клинический опыт у детей 6 лет и старше

В клиническом исследовании с участием 261 педиатрических пациентов с гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет, пациентам, которые весили <35 кг, назначали 10, 40 или 80 мг валсартана в сутки (низкая, средняя и высокая дозы), а пациенты, которые весили ≥35 кг, получали 20, 80 и 160 мг валсартана в сутки (низкая, средняя и высокая дозы). Через 2 недели валсартан привел к дозозависимому снижению как систолического, так и диастолического артериального давления.

В целом, три уровня дозы валсартана (низкая, средняя и высокая) значительно снижают систолическое артериальное давление на 8, 10, 12 мм ртутного столба от базовой линии, соответственно. Пациенты были повторно рандомизированы на тех, кто продолжает получать ту же дозу валсартана или тех, кто переведен на плацебо. У пациентов, которые продолжали получать средние и высокие дозы валсартана, систолическое артериальное давление было

минимум на -4 и -7 мм рт.ст. ниже, чем у пациентов, получавших лечение плацебо. У пациентов, получавших низкую дозу валсартана, систолическое артериальное давление было аналогично таковому у пациентов, получавших лечение плацебо. В целом, дозозависимый антигипертензивный эффект валсартана был одинаковым во всех демографических подгруппах.

Во втором клиническом исследовании с участием 300 педиатрических пациентов с гипертензией в возрасте от 6 до 18 лет, подходящие пациенты были рандомизированы для получения валсартана или эналаприла в форме таблеток в течение 12 недель. Дети весом от ≥ 18 кг до < 35 кг получали валсартан 80 мг или эналаприл 10 мг; весом от ≥ 35 кг до < 80 кг - валсартан 160 мг или эналаприл 20 мг; весом ≥ 80 кг - валсартан 320 мг или эналаприл 40 мг. Снижение систолического артериального давления было сопоставимо у пациентов, получавших валсартан (15 мм рт.ст.) и эналаприл (14 мм рт.ст.) (р-величина не ниже $< 0,0001$). Сопоставимые результаты наблюдались и в отношении диастолического артериального давления со снижением на 9,1 мм рт.ст. и 8,5 мм рт.ст. при приеме валсартана и эналаприла соответственно.

Клинический опыт у детей младше 6 лет

Три клинических исследования были проведены с участием 291 пациента в возрасте от 1 до 5 лет. Дети в возрасте до 1 года, были исключены из исследований.

В первом исследовании с участием 90 пациентов не удалось продемонстрировать доза-ответ, но во втором исследовании с участием 75 пациентов более высокие дозы валсартана были связаны с более значительным снижением АД.

Третье исследование было 6-недельным рандомизированным двойным слепым исследованием для оценки дозозависимого эффекта валсартана у 126 детей в возрасте от 1 до 5 лет с артериальной гипертензией, с или без хронической почечной недостаточности, рандомизированных на 0,25 мг/кг или 4 мг/кг массы тела. В конечном итоге снижение среднего систолического артериального давления (ССАД)/среднего диастолического артериального давления (СДАД) при применении валсартана 4,0 мг/кг по сравнению с валсартаном 0,25 мг/кг составило 8,5/6,8 мм рт. ст. и 4,1/0,3 мм рт. ст., соответственно; (р = 0,0157/р < 0,0001). Точно так же подгруппа с хронической почечной недостаточностью также показала снижение ССАД/СДАД с валсартаном 4,0 мг/кг по сравнению с 0,25 мг/кг (9,2/6,5 мм рт. ст. против 1,2 / +1,3 мм рт. ст.).

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства предоставлять результаты исследований валсартана во всех подгруппах педиатрической популяции при сердечной недостаточности и сердечной недостаточности после недавнего инфаркта миокарда. См. раздел 4.2 для получения информации об использовании в педиатрии.

5.2 Фармакокинетические свойства

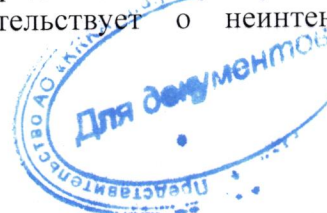
Абсорбция

При приеме внутрь валсартана в форме таблеток максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 часа и через 1-2 часа при приеме в форме раствора. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23 % и 39% при приеме в виде таблеток и раствора соответственно. Системная экспозиция и пик плазменной концентрации валсартана в 1,7 и 2,2 раза выше в растворе по сравнению с таблетками. Прием пищи снижает выделение валсартана на 40 % (оцениваемое по AUC) и пик плазменной концентрации (C_{max}) на 50 %. Тем не менее, через 8 часов после приема препарата плазменные концентрации валсартана, принятого натощак и с пищей, одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта валсартана, поэтому препарат можно применять как до, так и после еды.

Распределение

Валсартан активно связывается с белками сыворотки (94 – 97 %), преимущественно с сывороточным альбумином. Равновесный объем распределения препарата после внутривенного введения около 17 литров, что свидетельствует о неинтенсивном распределении валсартана в тканях.

Биотрансформация



Биотрансформация валсартана незначительна, только около 20% дозы обнаруживается в виде метаболитов. В низкой концентрации в плазме был обнаружен фармакологически неактивный гидроксиметаболит (менее чем 10 % валсартана AUC).

Выведение

Валсартан показывает мультиэкспоненциальную кинетику распада ($t_{1/2\alpha} < 1$ часа и $t_{1/2\beta}$ около 9 часов). Валсартан первично элиминируется билиарной экскрецией с фекалиями (около 83 % дозы) и почками с мочой (около 13 % дозы), главным образом, в неизменном виде. При внутривенном введении плазменный клиренс валсартана составляет примерно 2 л/час и почечный клиренс примерно 0,62 л/час (около 30 % суммарного клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Среднее время достижения максимальной концентрации и период полувыведения валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью аналогичен таковым у здоровых добровольцев. Значения AUC и $C_{\max}$ валсартана почти пропорциональны увеличению дозы в пределах клинического диапазона дозирования (от 40 до 160 мг два раза в день). Средний коэффициент кумуляции составляет около 1,7. Установленный клиренс валсартана после перорального введения составляет приблизительно 4,5 л/ч. Возраст не влияет на установленный клиренс у пациентов с сердечной недостаточностью.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Незначительное повышение системного воздействия было отмечено у некоторых пожилых пациентов по сравнению с молодыми, однако эти данные не имеют какой-либо клинической значимости.

Пациенты с нарушением функции почек

Учитывая, что почечный клиренс составляет только 30 % от величины общего клиренса, и не было отмечено корреляции между почечной функцией и системным воздействием валсартана, у пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекция дозы препарата (клиренс креатинина >10 мл/мин). В настоящее время нет данных по безопасному применению валсартана пациентами с клиренсом креатинина <10 мл/мин и проходящими диализ, поэтому таким пациентам следует применять валсартан с осторожностью (см. разделы 4.2 и 4.4). Т.к. степень связывания валсартана с белками плазмы высокая, его выведение при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушением функции печени

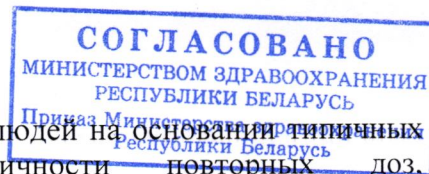
Около 70 % всосавшейся дозы валсартана выводится с желчью, преимущественно, в неизменном виде. Валсартан не подвергается существенной биотрансформации. У пациентов со слабо и умеренно выраженными нарушениями функций печени наблюдалось удвоение продолжительности действия валсартана (AUC) по сравнению со здоровыми пациентами. Тем не менее, концентрация валсартана в плазме не коррелирует со степенью нарушения функции печени. Влияние валсартана на пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучено (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

Педиатрическая популяция

В исследовании с участием 26 детей с гипертензией (в возрасте от 1 до 16 лет), которым назначили разовую дозу суспензии валсартана (среднее значение: 0,9-2 мг/кг, максимальная доза 80 мг), клиренс (л/ч/кг) валсартана был сопоставим в возрастной группе от 1 года до 16 лет, и аналогичен клиренсу у взрослых, принимающим ту же лекарственную форму (см. информацию об Абсорбции в разделе 5.2).

Дети с нарушениями функции почек

Применение у педиатрических пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин и педиатрических пациентов, находящихся на диализе не изучено, поэтому для данных пациентов валсартан не рекомендуется. Коррекция дозы не требуется для педиатрических пациентов с клиренсом креатинина >30 мл/мин. Требуется тщательный контроль почечной функции и сывороточного калия (см. разделы 4.2 и 4.4).



5.3 Данные доклинической безопасности

Неклинические данные не показывают особой опасности для людей на основании данных фармакологических исследований безопасности, токсичности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала.

У крыс дозы, токсичные для материнского организма, (600 мг/кг/день) в течение последних дней беременности и лактации приводили к снижению выживаемости, снижению веса и замедлению развития (отлипание ушной раковины и открытие ушного канала) у потомства (см. раздел 4.6). Эти дозы у крыс (600 мг/кг/день) приблизительно в 18 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу человека в мг/м² (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/день и 60 кг пациента).

В неклинических исследованиях безопасности высокие дозы валсартана (от 200 до 600 мг / кг массы тела) вызвали у крыс снижение параметров эритроцитов (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) и свидетельства изменений в почечной гемодинамике (слегка повышенная мочевины в плазме, почечная трубчатая гиперплазия и базофилия у самцов). Эти дозы у крыс (200 и 600 мг/кг/день) превышают приблизительно 6 и 18 раз максимальную рекомендованную дозу человека в мг/м² (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/день и 60 кг пациента).

У мартышек при приеме аналогичных доз изменения были сходными, хотя и более тяжелыми, особенно со стороны почек, где изменения развились в нефропатию, в том числе в повышении мочевины и креатинина.

Гипертрофия юкстагломерулярных клеток почек также наблюдалась у обоих видов. Все изменения считались вызванными фармакологическим действием валсартана, который вызывает длительную гипотензию, особенно у мартышек. Для терапевтических доз валсартана у людей гипертрофия юкстагломерулярных клеток почек, по-видимому, не имеет никакого отношения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К 25, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, гипромеллоза бср, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172), макрогол 4000.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг дополнительно содержат железа оксид желтый (Е 172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере ((ПВХ/ПЭ/ПВДХ)/алюминиевая фольга). 2 или 4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере ((ПВХ/ПЭ/ПВДХ)/алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере ((ПВХ/ПЭ/ПВДХ)/алюминиевая фольга). 1 или 2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере ((ПВХ/ПЭ/ПВДХ)/алюминиевая фольга). 2 или 4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при **уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**



Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь

Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.

