

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

**Вальсакор®**

(Valsacor®)

## **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг, або 160 мг, або 320 мг валсартану;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (E 71), макрогол 4000, заліза оксид жовтий (E 172) – наявний у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 40 мг, 160 мг та 320 мг, заліза оксид червоний (E 172) – наявний в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 80 мг, 160 мг та 320 мг.

Лікарська форма Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II

Код АТС C09C A03.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

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

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

*Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг).*

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

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

Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда.

*Серцева недостатність (таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг).*

Лікування симптоматичної серцевої недостатності, коли не можна застосовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), або як додаткова терапія до прийому інгібіторів АПФ, коли не можна застосовувати  $\beta$ -блокатори.

### Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки, двосторонній цироз печінки та холестази; вагітність та лактація; одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину - у тому числі валсартану або інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) з аліскіреном у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ <60 мл /хв/1.73м<sup>2</sup>).

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Спосіб застосування

Вальсакор® приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи водою.

#### Дозування

#### Артеріальна гіпертензія у дорослих (таблетки 80 мг, 160 мг та 320 мг)

Рекомендована початкова доза Вальсакору® становить 80 мг 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект досягається через 2 тижні, а максимальний гіпотензивний ефект – через 4 тижні лікування. Пацієнтам, у яких не досягається адекватне зниження артеріального тиску, добову дозу можна збільшити до 160 мг та максимум до 320 мг.

Вальсакор® також можна застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами. Додавання такого діуретика, як гідрохлоротіазид, у таких пацієнтів знизить артеріальний тиск ще більше.

#### Артеріальна гіпертензія у дітей від 6 до 18 років

Початкова доза становить 40 мг 1 раз на добу для дітей з масою тіла менше 35 кг та 80 мг 1 раз на добу для дітей з масою тіла 35 кг або більше. Слід коригувати дозу, виходячи з реакції артеріального тиску.

Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, приведені в таблиці нижче. Дози, вищі за ті, що зазначені, не досліджувалися, тому не рекомендуються.

| Маса тіла                    | Максимальна доза Вальсакору®, досліджена у ході клінічних випробувань |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Від $\geq$ 18 кг до < 35 кг  | 80 мг                                                                 |
| Від $\geq$ 35 кг до < 80 кг  | 160 мг                                                                |
| Від $\geq$ 80 кг до < 160 кг | 320 мг                                                                |

#### Застосування дітям від 6 років з нирковою недостатністю

Застосування дітям з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не досліджене, тому валсартан не рекомендується застосовувати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну  $\geq$  30 мл/хв корекція дози не потрібна. Необхідно ретельно контролювати ниркову функцію на рівні калію у сироватці крові.

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

Як і дорослим, Вальсакор® протипоказаний дітям з тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам з холестазом. Клінічний досвід застосування Вальсакору® дітям з печінковою недостатністю легкого та помірного ступені тяжкості обмежений. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг у таких пацієнтів.

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

Терапію клінічно стабільних пацієнтів можна розпочинати вже через 12 годин після перенесення інфаркту міокарда. Після початкової дози 20 мг 2 рази на добу дозу валсартану слід підвищувати шляхом титрування до 40 мг, 80 мг та 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів. Початкову дозу застосовують у формі таблетки по 40 мг, яку можна поділити на рівні половини.

Максимальна доза становить 160 мг 2 рази на добу. Загалом рекомендується, щоб рівень дозування 80 мг 2 рази на добу був досягнутий через 2 тижні після початку лікування, а максимальна доза 160 мг 2 рази на добу через 3 місяці, залежно від переносимості пацієнтом лікування. При виникненні симптоматичної гіпотензії або порушення функції нирок слід зменшити дозу.

Валсартан можна призначати пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад тромболітики, ацетилсаліцилову кислоту, бета-блокатори, статини та діуретики. Не рекомендується комбінація з інгібіторами АПФ.

Обстеження пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда завжди повинно включати обстеження функції нирок.

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

Рекомендована початкова доза Вальсакору® становить 40 мг 2 рази на добу. Цю дозу поступово збільшують до 80 мг та до 160 мг 2 рази на добу з інтервалом щонайменше 2 тижні і до найвищої дози, яку переносить пацієнт. Слід прийняти рішення про зниження дози супутніх діуретиків. Максимальна добова доза, що вводилась під час клінічних досліджень, становить 320 мг у розподілених дозах.

Валсартан можна вводити з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності. Однак не рекомендується потрійна комбінація інгібітору АПФ, β-блокатора та валсартану.

Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди повинно включати обстеження функції нирок

#### Додаткова інформація про особливі категорії пацієнтів

##### Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку жодного коригування дози не потрібно

##### Порушення функції нирок

Жодного коригування дози не потрібно для пацієнтів із кліренсом креатиніну  $> 10$  мл/хв. Одночасне застосування із аліскіреном протипоказане пацієнтам із нирковою недостатністю (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

##### Цукровий діабет

Одночасне застосування валсартану та аліскірену протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом (див. розділ «Протипоказання»).

##### Порушення функції печінки

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг. Валсартан протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки та пацієнтам з холестазом.

#### **Побічні реакції.**

У дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією загальна частота побічних реакцій знаходиться у відповідності з фармакологією валсартану. Виявилося, що частота виникнення побічних реакцій не пов'язана з дозою або тривалістю лікування та не залежить від статті, віку або раси.

Побічні реакції згруповані за системами органів відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), включаючи окремі повідомлення. У кожній групі за частотою побічні реакції представлені у порядку зниження їх серйозності.

Для всіх побічних реакцій на препарат, про які повідомили під час постмаркетингового досвіду та лабораторних аналізів, неможливо визначити будь-яку частоту побічної реакції на препарат, і тому вони вказані з частотою невідомо.

### **Артеріальна гіпертензія**

*З боку кровотворної та лімфатичної системи*

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

*З боку імунної системи*

Невідомо: підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію.

*Порушення метаболізму та травлення*

Невідомо: підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія.

*З боку органів слуху та лабіринту*

Нечасто: вертиго.

*З боку судин*

Невідомо: васкуліт.

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

Нечасто: кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто: абдомінальний біль.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів*

Невідомо: підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові.

*З боку шкіри та підшкірних тканин*

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж.

*З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини*

Невідомо: міальгія.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Невідомо: ниркова недостатність та порушення функції нирок, підвищення креатиніну у сироватці крові.

*Загальні порушення*

Нечасто: підвищена втомлюваність.

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

### **Постінфарктний стан та/або серцева недостатність**

*З боку кровотворної та лімфатичної системи*

Невідомо: тромбоцитопенія

*З боку імунної системи*

Невідомо: підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію.

*Порушення метаболізму та травлення*

Нечасто: гіперкаліємія

Невідомо: підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія.

*З боку нервової системи*

Часто: запаморочення, постуральне запаморочення.

Нечасто: синкопе, головний біль.

*З боку органів слуху*

Нечасто: вертиго.

*З боку серцево-судинної системи*

Часто: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія

Нечасто: серцева недостатність.

Невідомо: васкуліт

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

Нечасто: кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто: нудота, діарея.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів*

Невідомо: підвищення показників функції печінки.

*З боку шкіри та підшкірних тканин*

Нечасто: ангіоневротичний набряк.

Невідомо: висипання, свербіж.

*З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини*

Невідомо: міалгія, артралгія.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Часто: ниркова недостатність та порушення функції нирок.

Нечасто: гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові.

Невідомо: підвищення азоту сечовини в крові.

*Загальні порушення*

Нечасто: астенія, підвищена втомлюваність.

## Діти.

### Артеріальна гіпертензія

За винятком окремих порушень з боку травного тракту (біль у животі, нудота, блювання) та запаморочення, не було визначено значущих відмінностей щодо типу, частоти та тяжкості небажаних реакцій між профілем безпеки для дітей віком від 6 років та раніше зареєстрованим для дорослих пацієнтів.

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

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

### ***Передозування.***

#### Симптоми

Передозування валсартаном може призвести до помітної артеріальної гіпотензії з пригніченням свідомості, колапсом та/або шоком.

#### Лікування

Терапевтичні заходи залежать від часу застосування та типу і тяжкості симптомів. Найважливішим є стабілізація стану кровообігу. При артеріальній гіпотензії пацієнта слід покласти у положення лежачи та провести коригування об'єму крові.

Малоймовірно, що препарат виводиться за допомогою гемодіалізу, оскільки валсартан має високий ступень зв'язування з білками плазми крові.

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

#### Вагітність

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протипоказано протягом усього періоду вагітності.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I

триместру вагітності не переконливі, проте незначне збільшення ризику не може бути виключене. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. При підтвердженні вагітності прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II необхідно негайно припинити, та, якщо можливо, слід розпочати альтернативну терапію.

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

Якщо застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II відбулося з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового обстеження функції нирок та черепа плода.

За немовлятами, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід ретельно спостерігати на предмет виникнення артеріальної гіпотензії.

#### Період годування груддю

Через відсутність будь-якої інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю прийом валсартану не рекомендується. Бажано застосовувати альтернативні препарати з кращими встановленими профілями безпеки у період годування груддю, особливо при годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

#### Фертильність

При пероральному застосуванні у дозі менше 200 мг/кг/день валсартан не виявляв побічних дій на репродуктивну функцію щурів жіночої та чоловічої статі. Ця доза є у 6 разів вищою максимальної рекомендованої дози для людей на мг/м<sup>2</sup> (розрахунки вважаються при пероральному застосуванні 320 мг /день та при вазі пацієнта 60 кг).

#### Діти.

Валсартан застосовується для лікування артеріальної гіпертензії у дітей від 6 до 18 років. Безпека та ефективність застосування Вальсакору® дітям віком від 1 до 6 років не встановлені. Препарат не рекомендований для лікування серцевої недостатності або постінфарктного стану у дітей через відсутність даних щодо безпеки та ефективності застосування.

### **Особливості застосування.**

#### *Гіперкаліємія*

Супутній прийом з добавками калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими препаратами, що можуть збільшити рівні калію (гепарин тощо), не рекомендується. У разі необхідності слід проводити моніторинг рівнів калію.

#### *Порушення функції нирок*

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 10 мл /хв). На сьогодні немає досвіду безпечного застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, які проходять діаліз, тому валсартан слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам.

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину - у тому числі валсартан або інгібіторів АПФ з аліскіреном у пацієнтів нирковою недостатністю (ШКФ <60 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>) (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Порушення функції печінки*

Пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції печінки без холестазу валсартан слід призначати з обережністю.

#### *Пацієнти з дисбалансом натрію та/або об'єму циркулюючої крові*

Для пацієнтів із тяжким дисбалансом натрію та об'єму циркулюючої крові (наприклад, у тих хто отримує високі дози діуретиків) в окремих випадках після початку терапії валсартаном може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Дисбаланс натрію та/або об'єму циркулюючої крові слід відкоригувати перед початком лікування валсартаном, наприклад, шляхом зниження дози діуретика.

#### *Стеноз ниркових артерій*

У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом єдиної нирки безпечне застосування валсартану не встановлено.

Інші препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, можуть збільшити рівень сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові у пацієнтів з одnobічним стенозом ниркових артерій, тому рекомендується проводити моніторинг функції нирок при лікуванні пацієнтів за допомогою валсартану.

#### *Трансплантація нирки*

На даний момент немає досвіду безпечного застосування валсартану пацієнтам, яким нещодавно була проведена трансплантація нирки.

#### *Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом не повинні одержувати терапію валсартаном, оскільки основне захворювання впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

#### *Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і з іншими судинорозширювальними препаратами, слід бути особливо обережними при призначенні препарату пацієнтам зі стенозом аорти або мітрального клапана, або з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією

#### *Постінфарктний стан (тільки 40 мг, 80 мг та 160 мг)*

Комбінація каптоприлу та валсартану не показала додаткового клінічного ефекту, натомість ризик розвитку небажаних реакцій збільшився порівняно з лікуванням відповідними препаратами. Таким чином, не рекомендується прийом комбінації валсартану та інгібітору АПФ.

Слід з обережністю починати терапію пацієнтам, які перенесли інфаркт міокарда. Обстеження функції нирок слід включити до обстеження пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда. Застосування валсартану пацієнтам після перенесеного інфаркту міокарда часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, але припинення терапії через тривалу симптоматичну гіпотензію, як правило, не потрібне за умови дотримання наданих інструкцій щодо дозування.

#### *Серцева недостатність (тільки 40 мг, 80 мг та 160 мг)*

У пацієнтів із серцевою недостатністю потрібна комбінація інгібітору АПФ,  $\beta$ -блокатора та валсартану не показала жодної клінічної переваги. Ця комбінація, очевидно, підвищує ризик появи побічних явищ, і тому вона не рекомендується.

Слід з обережністю розпочинати терапію пацієнтів із серцевою недостатністю. Обстеження пацієнтів з серцевою недостатністю завжди повинно включати обстеження функції нирок

Застосування валсартану пацієнтам із серцевою недостатністю часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, але припинення терапії через тривалу симптоматичну гіпотензію, як правило, не потрібне за умови дотримання наданих інструкцій щодо дозування.

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад, у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту також було пов'язано з олігурією та/чи прогресивною азотемією та у рідкісних випадках з гострою нирковою недостатністю та/чи летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключати, що застосування валсартану може асоціюватися з порушенням функції нирок.

#### *Ангіоневротичний набряк*

Про виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряк обличчя, губ, глотки та/або язика) повідомлялось у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі і при застосуванні інгібіторів АПФ. При розвитку набряку Квінке лікування препаратом слід негайно припинити. Його повторне застосування протипоказане. (див. розділ «Побічні дії»).

#### *Інші стани при стимуляції ренін-ангіотензинової системи (тільки 320 мг)*

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад, у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту також було пов'язано з олігурією та/чи прогресивною азотемією та у рідкісних випадках з гострою нирковою недостатністю та/чи летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключати, що застосування валсартану може асоціюватися з

порушенням функції нирок.

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

Артеріальна гіпотензія, синкопа, інсульт, гіперкаліємія та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, спостерігалась у сприйнятливих людей, особливо при комбінації лікарських засобів, які впливають на цю систему. В зв'язку з подвійною блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи супутнє застосування аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ не рекомендується.

Протипоказане супутнє застосування комбінації валсартан/гідрохлоротіазид з аліскіреном у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ <60 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>) (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Особливі застереження щодо неактивних компонентів*

Вальсакор® містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним порушенням всмоктування не можна застосовувати цей лікарський засіб.

#### *Діти*

##### *Порушення функції нирок*

Застосування препарату дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не досліджене, тому валсартан не рекомендується застосовувати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Необхідно ретельно контролювати ниркову функцію на рівні калію у сироватці крові. Це стосується, зокрема, випадків, коли валсартан застосовують наявності інших обставин (висока температура, дегідратація), що, ймовірно, порушують функцію нирок.

Протипоказане супутнє застосування валсартану з аліскіреном у пацієнтів з нирковою недостатністю (ШКФ <60 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>) (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

##### *Порушення функції печінки*

Як і дорослим, Вальсакор® протипоказаний дітям із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам з холестазом. Клінічний досвід застосування Вальсакору® дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступені тяжкості обмежений. Доза валсартану таким пацієнтам не повинна перевищувати 80 мг.

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

Як і при прийомі інших антигіпертензивних засобів, бажано дотримуватись обережності під час керування автотранспортом або роботі з механізмами внаслідок можливого виникнення запаморочення або слабкості

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

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

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні препаратів групи АРА, в тому числі валсартану, з іншими препаратами, що блокують РААС, такими як препарати групи ІАПФ або аліскірен (див. розділ «Особливості застосування»).

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

##### Не рекомендується супутнє застосування

##### *Літії*

Під час супутнього прийому інгібіторів АПФ з літієм повідомлялося про оборотне підвищення концентрацій літію у сироватці та токсичність. Через недостатність досвіду щодо супутнього застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо доведена необхідність застосування комбінації, рекомендується проведення ретельного моніторингу рівнів літію у сироватці крові.

*Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, що містять калій, або інші препарати, що можуть збільшити рівні калію*

Якщо є потреба у прийомі лікарського препарату, що впливає на рівні калію, у комбінації з валсартаном, рекомендується проводити моніторинг рівнів калію у плазмі крові.

#### Застереження при супутньому застосуванні

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

При прийомі антагоністів ангіотензину II супутньо з НПЗП можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Більше того, супутній прийом антагоністів ангіотензину II та НПЗП може призвести до погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендується моніторинг функції нирок на початку лікування, а також адекватне забезпечення пацієнта рідиною

#### Транспортери

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

#### Інші

Не було виявлено взаємодії валсартану з будь-якою з таких речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

#### Діти

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

Фармакологічні властивості.

#### Фармакодинаміка.

Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT<sub>1</sub>, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II у плазмі крові після блокади валсартаном рецепторів AT<sub>1</sub> можуть стимулювати незаблоковані рецептори AT<sub>2</sub>, що регулюють дію рецепторів AT<sub>1</sub>. Валсартан не проявляє будь-якої агоністичної активності відносно рецепторів AT<sub>1</sub> і має значно більшу спорідненість (приблизно у 20000 разів) до рецепторів AT<sub>1</sub>, ніж до рецепторів AT<sub>2</sub>. Невідомо, чи зв'язується валсартан з іншими гормональними рецепторами, чи блокує їх або іонні канали, важливі для регуляції серцево-судинної системи.

Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадикініну та субстанції P.

Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів гіпотензивна дія розвивається протягом 2 годин після одноразового перорального застосування, а максимальний ефект з боку артеріального тиску досягається протягом 4-6 годин.

Гіпотензивний ефект триває більше 24 годин після прийому дози. Під час повторного застосування максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4 тижні та зберігається протягом усього періоду тривалого лікування. При сполученому застосуванні з гідрохлоротіазидом досягається додаткове зниження артеріального тиску.

Різка припинення прийому валсартану не призводить до раптового підвищення артеріального тиску та інших небажаних клінічних явищ у пацієнтів.

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

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

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

#### *Діти*

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів та ожиріння були найбільш частими медичними умовами, що сприяють розвитку артеріальної гіпертензії у дітей.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Після перорального застосування препарату пікові концентрації валсартану у плазмі крові досягаються ~~за~~ 4 години, у вигляді розчину – через 1-2 години. Середня абсолютна біодоступність таблеток та розчину препарату становить 23 % і 39 % відповідно. Прийом їжі знижує експозицію до валсартану приблизно на 40 % та пікові концентрації у плазмі крові приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрації валсартану у плазмі крові є аналогічними що у стані натще, що у стані ситості. Однак таке зниження експозиції не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, і тому валсартан можна застосовувати або під час прийому їжі, або між прийомами.

##### *Розподіл*

Об'єм розподілу валсартану у стабільному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється у тканини екстенсивно. Валсартан добре зв'язується з білками сироватки крові (94-97 %), здебільшого з альбуміном

##### *Біотрансформація*

Валсартан не біотрансформується у великому об'ємі, оскільки лише близько 20 % дози відновлюється у формі метаболітів. Гідроксиметаболіт був визначений у плазмі крові у малій концентрації (менш ніж 10 % АУС валсартану). Даний метаболіт є фармакологічно неактивним.

##### *Виведення*

Валсартан показує мультиекспоненціальну кінетику розпаду ( $t_{1/2\alpha} < 1$  години та  $t_{1/2\beta}$  приблизно 9 годин). Валсартан головним чином виводиться через жовчовивідні шляхи з фекаліями (близько 83 % дози) та через нирки з сечею (близько 13 % дози), здебільшого у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану з плазми крові становить приблизно 2 л/годину, а його кліренс із нирок становить 0,62 л/годину (близько 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

##### *Пацієнти із серцевою недостатністю (тільки 40 мг, 80 мг та 160 мг)*

Середній час досягнення найвищої концентрації і період напіввиведення валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю і здорових добровольців однакові. Величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) і максимальної концентрації валсартану збільшуються лінійно і майже пропорційно підвищенню дози вище клінічного діапазону (40-160 мг 2 рази на добу). Коефіцієнт кумуляції становить у середньому 1,7. Кліренс валсартану після прийому внутрішньо становить приблизно 4,5 л/годину. Вік не впливає на кліренс препарату у пацієнтів із серцевою недостатністю

##### Окремі групи пацієнтів

###### *Хворі літнього віку*

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

###### *Хворі з порушенням функції нирок*

Не було виявлено кореляції між функцією нирок і системним впливом валсартану. Тому хворим з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 10$  мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. На даний момент немає досвіду щодо безпеки застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну  $< 10$  мл/хв

та пацієнтам, які проходять діаліз, тому валсартан слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, і його виведення при гемодіалізі мало ймовірно.

#### *Хворі з порушенням функції печінки*

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

#### *З порушенням функції нирок*

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

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

*таблетки по 40 мг:* жовто-коричневі, круглі, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

*таблетки по 80 мг:* – рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

*таблетки по 160 мг:* – жовто-коричневі, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

*таблетки по 320 мг:* – світло-коричневі, капсулоподібні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку

#### ***Термін придатності.***

Таблетки по 40 мг, 80 мг, 160 мг – 3 роки.

Таблетки по 320 мг – 2 роки.

### **Умови зберігання.**

*Таблетки по 40 мг, 80 мг, 160 мг* зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

*Таблетки по 320 мг* зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

*Таблетки по 40 мг:* 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці

10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;

14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

*Таблетки по 80 мг, 160 мг:* 7 таблеток, у блістері; по 4 або по 12 блістерів у картонній коробці;

10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;  
14 таблеток у блістері; по 2 або по 6 блістерів у картонній коробці;  
*Таблетки по 320 мг:* 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці;  
14 таблеток по 2 або 4 блістери у картонній коробці;  
  
15 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

KPKA, д.д., Ново место, Словенія/

KPKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

**Місцезнаходження.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia