

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

14.09.2020 № 2449
Реєстраційне посвідчення
№ 4A/18327/01/01
4A/18327/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Тіара Соло
(Tiara Solo)

Склад:

діюча речовина: valsartan;

1 таблетка містить валсартану 80 мг або 160 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, опадрай II 85F рожевий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 80 мг – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою рожевого кольору, з рискою;

таблетки по 160 мг – таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою рожевого кольору, з рискою.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Валсартан.
Код АТХ C09C A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Валсартан є активним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, призначеним для застосування внутрішньо. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, відповідальні за відомі ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II у плазмі крові після блокади AT₁-рецепторів валсартаном можуть стимулювати неблокований AT₂-рецептор, який урівноважує ефект AT₁-рецептора. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста відносно AT₁-рецептора, але має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT₁-рецептором, ніж з AT₂-рецептором.

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

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

Раптова відміна лікарського засобу не супроводжується розвитком синдрому відміни.

При тривалому застосуванні лікарського засобу пацієнтами з артеріальною гіпертензією встановлено, що лікарський засіб не мав значного впливу на рівень загального холестерину, сечової кислоти, а також при дослідженнях натще – на концентрацію тригліцеридів і

ОРИГІНАЛ

згоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

(підпис)

(підпис)

глюкози у сироватці крові.

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

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

Діти.

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

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком від 6 років.

У ході клінічного дослідження з участі 261 дитини з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років пацієнти з масою тіла < 35 кг отримували 10, 40, або 80 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози), пацієнти з масою тіла ≥ 35 кг отримували 20, 80 і 160 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози). У кінці 2-го тижня валсартан знижував систолічний та діастолічний артеріальний тиск залежно від дози. Три рівні дози валсартану (низька, середня та висока) достовірно знижували систолічний артеріальний тиск на 8, 10, 12 мм рт. ст. від початкового рівня відповідно.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком до 6 років.

Валсартан не рекомендується для застосування цієї вікової категорії.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального застосування валсартану максимальні концентрації у плазмі крові (C_{max}) досягаються протягом 2–4 годин, у вигляді розчину – через 1–2 години. Середня абсолютна біодоступність таблеток та розчину лікарського засобу становить 23 % і 39 % відповідно.

Їжа знижує експозицію (як визначено за AUC) валсартану приблизно на 40 % і максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча концентрації валсартану у плазмі крові, починаючи приблизно з 8 годин після застосування лікарського засобу, аналогічні у групах застосування лікарського засобу натще і після їди. Проте зменшення AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати як під час їди, так і натще.

Розподіл.

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

Біотрансформація.

У більшості валсартан не метаболізується, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт виділявся у плазмі крові у низьких концентраціях (менше ніж 10 % AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Виведення.

Фармакокінетична крива валсартану має мультиекспоненційний характер ($T_{1/2\alpha} < 1$ год і $T_{1/2\beta}$ близько 9 годин). Валсартан виводиться переважно через жовч із калом (приблизно 83 % дози) та нирками із сечею (приблизно 13 % дози), переважно у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/год, а

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

нирковий кліренс – 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

Пацієнти із серцевою недостатністю (таблетки 80 мг та 160 мг).

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

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

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

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

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

Діти.

Під час дослідження за участі 26 дітей з артеріальною гіпертензією (віком від 1 до 16 років), які отримували разову дозу суспензії валсартану (середня доза 0,9–2 мг/кг, максимальна доза 80 мг), кліренс (л/год/кг) валсартану був порівняним в усьому віковому діапазоні від 1 до 16 років з аналогічним кліренсом у дорослих, які застосовували такий самий лікарський засіб.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

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

Постінфарктний стан.

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

Серцева недостатність.

Лікування симптоматичної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли не можна застосовувати інгібітори АПФ, або як допоміжна терапія з інгібіторами АПФ, коли не можна застосовувати β -блокатори.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валсартану або до будь-якої допоміжної речовини.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Підпис]

[Підпис]

- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Уроджений ангіоневротичний набряк або такий, що розвинувся під час попереднього лікування інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II.
- Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом (I чи II типу) або порушеннями функцій нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв).
- Відсутні дані стосовно пацієнтів із вираженими порушеннями функцій нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).
- Тяжкі порушення функцій печінки, біліарний цироз і холестааз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) лікарськими засобами груп блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), інгібіторів АПФ або аліскіреном.

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

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функцій нирок (ШГФ < 60 мл/хв) протипоказане.

Одночасне застосування БРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом I та II типів.

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

Одночасне застосування не рекомендоване.

Літій.

Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомляли протягом одночасного застосування інгібіторів АПФ. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану і літію така комбінація не рекомендована. Якщо комбінація вважається необхідною, рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Калій.

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен, амilorид), добавки калію, замінники солі, що містять калій та інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин тощо), можуть призвести до збільшення рівня калію в сироватці крові, у пацієнтів із серцевою недостатністю – до підвищення рівня креатиніну.

Якщо застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові.

При одночасному застосуванні потрібна обережність.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу та неселективні НПЗЗ.

При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II з НПЗЗ можливе ослаблення антигіпертензивного ефекту. Крім того, одночасне застосування антагоністів ангіотензину II та НПЗЗ може призвести до підвищеного ризику погіршення ниркових функцій та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендований контроль ниркових функцій, а також відповідна гідратація пацієнта.

Транспортери.

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

значення цих даних невідоме. У разі одночасного застосування інгібіторів транспортера OATP1B1 (наприклад, рифампіцину, циклоспорино) або MRP2 (наприклад, ритонавіру) може збільшитися системна експозиція валсартану. Слід дотримуватися належних заходів на початку та в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

Інші.

У ході досліджень взаємодії лікарських засобів із валсартаном не спостерігалось клінічно значущих взаємодій із валсартаном або з будь-якою з таких речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Діти.

Рекомендується обережність при одночасному застосуванні дітям та підліткам з артеріальною гіпертензією валсартану та інших лікарських засобів, що пригнічують РААС, яка може підвищити рівень калію у сироватці крові. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Особливості застосування.

Гіперкаліємія.

Супутнє застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків, замінників солі, що містять калій, або інших засобів, що можуть підвищити рівні калію (гепарин тощо), не рекомендується. У разі необхідності слід контролювати рівні калію.

Порушення функції нирок. Дотепер немає даних щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, яким проводять діаліз, тому валсартан слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв корекція дози не потрібна.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із порушенням функції нирок ШГФ < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказане.

Порушення функції печінки. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості без холестазу валсартан слід застосовувати з обережністю.

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

Стеноз ниркової артерії. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки безпеку застосування валсартану не встановлено. Короткочасне застосування валсартану у 12 пацієнтів із вазоренальною гіпертензією, що є вторинною внаслідок однобічного стенозу ниркової артерії, не спричиняє ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки крові або азоту сечовини крові. Оскільки інші лікарські засоби, що впливають на РААС, можуть підвищувати рівень сечовини у крові і креатиніну сироватки крові у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії, як захід безпеки рекомендується моніторинг ниркових функцій при лікуванні валсартаном.

Трансплантація нирки.

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

Первинний гіперальдостеронізм.

Пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом не слід застосовувати валсартан, оскільки у них не активована ренін-ангіотензинова система (РАС).

Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші вазодилататори, з особливою обережністю слід призначати лікарський засіб пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Вагітність.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II протипоказані у період вагітності. Якщо продовження лікування лікарським засобом вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід замінити лікарський засіб на альтернативні антигіпертензивні засоби зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо підтверджено вагітність, лікування слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.

Комбінація каптоприлу та валсартану не показала додаткового клінічного ефекту, натомість ризик розвитку небажаних реакцій збільшився порівняно з таким при монотерапії відповідними лікарськими засобами. Таким чином, комбінація валсартану з інгібітором АПФ не рекомендується.

Слід дотримуватися обережності пацієнтам після інфаркту міокарда. Оцінка пацієнтів після інфаркту міокарда завжди повинна включати оцінку функцій нирок.

Застосування валсартану пацієнтам після інфаркту міокарда часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, що зазвичай призводить до необхідності припиняти терапію через тривалу симптоматичну артеріальну гіпотензію за умови дотримання інструкцій щодо дозування.

Серцева недостатність.

У пацієнтів із серцевою недостатністю потрібна комбінація інгібітору АПФ, β -блокатора та валсартану не показала будь-яких клінічних ефектів. Ця комбінація, імовірно, збільшує ризик розвитку небажаних ефектів, тому не рекомендується. Потрібна комбінація інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів та валсартану також не рекомендується.

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

Дослідження безпеки та ефективності застосування валсартану дітям не проводили.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі.

При застосуванні валсартану повідомляли про розвиток у пацієнтів ангіоневротичного набряку, у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика; у деяких із цих пацієнтів розвиток ангіоневротичного набряку спостерігався і раніше при застосуванні інших лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ. Розвиток ангіоневротичного набряку потребує негайного припинення застосування валсартану, і повторно призначати валсартан таким пацієнтам не слід.

Інші умови при стимуляції ренін-ангіотензинової системи (РАС).

У пацієнтів, у яких функції нирок можуть залежати від активності РАС (наприклад, пацієнти із тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ було пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією і в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключити, що застосування валсартану може бути пов'язане з порушеннями функцій нирок.

Подвійна блокада РААС.

Супутнє застосування лікарських засобів групи антагоністів рецепторів ангіотензину, в тому числі валсартану, з іншими лікарськими засобами, що діють на РААС, пов'язане зі збільшенням частоти розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та змін функцій нирок порівняно з монотерапією. Рекомендується моніторинг артеріального тиску, функцій нирок та рівня електролітів у пацієнтів, які отримують валсартан та інші лікарські засоби, що впливають на РААС.

Діти.

Порушення функцій нирок.

Застосування дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не вивчали, тому валсартан не рекомендується призначати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати функції нирок та рівень калію у сироватці крові під час лікування валсартаном. Це стосується, зокрема,

випадків, коли валсартан застосовують за наявності інших умов (висока температура, дегідратація), що, імовірно, порушують функцію нирок.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із порушеннями функцій нирок ШГФ < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказане.

Порушення функції печінки.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконливі, проте незначне збільшення ризику не можна виключити. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні АРАII, ризик тератогенного впливу може бути і для цього класу лікарських засобів. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування АРАII потрібно негайно припинити і у разі необхідності – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

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

Якщо з II триместру вагітності застосовували АРАII, рекомендовано провести ультразвукове обстеження для перевірки функцій нирок і стану кісток черепа.

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

Через відсутність інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю лікарський засіб не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність.

Валсартан у дозах до 200 мг/кг/добу не спричиняв небажаного впливу на репродуктивну функцію у щурів. Доза 200 мг/кг/добу у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахуванні на мг/м² (розрахунки проводили для перорального застосування дози 320 мг/добу пацієнтам із масою тіла 60 кг).

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Слід мати на увазі, що під час лікування даним лікарським засобом можливе виникнення запаморочення або слабкості.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їжі, таблетки слід запивати водою.

Дозування.

Артеріальна гіпертензія.

Рекомендована початкова доза валсартану становить 80 мг 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний ефект – протягом

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досвіду

4 тижнів. Деяким пацієнтам із неадекватно контрольованим артеріальним тиском дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг.

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

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.

Терапію клінічно стабільним пацієнтам можна розпочинати вже через 12 годин після перенесення інфаркту міокарда. Після початкової дози валсартану 20 мг (таблетки не можна ділити на дози, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні) 2 рази на добу слід підвищити дозу до 40 мг (таблетки не можна ділити на дози, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні), 80 мг та 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів.

Цільова максимальна доза становить 160 мг 2 рази на добу. Загалом рекомендується, щоб рівень дозування 80 мг 2 рази на добу був досягнутий через 2 тижні після початку лікування і максимальна доза 160 мг 2 рази на добу була досягнута через 3 місяці залежно від переносимості пацієнтом лікування. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії або ниркової дисфункції слід розглянути питання щодо зниження дози.

Валсартан можна застосовувати пацієнтам, які застосовували інші лікарські засоби після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад тромболітики, ацетилсаліцилову кислоту, β -блокатор, статини та діуретики. Комбінація з інгібіторами АПФ не рекомендується.

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

Серцева недостатність.

Рекомендована початкова доза валсартану становить 40 мг (таблетки не можна ділити на дози, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні) 2 рази на добу. Поступове підвищення дози до 80 мг та 160 мг 2 рази на добу слід здійснювати з інтервалами не менше 2 тижнів до найвищої дози залежно від переносимості пацієнтом. Слід розглянути питання про зниження дози супутніх діуретиків. Максимальна добова доза, яку застосовували під час клінічних випробувань, становила 320 мг і була розподілена на кілька прийомів.

Валсартан можна застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Однак потрібна комбінація інгібітора АПФ, β -блокатора та валсартану не рекомендується.

Пацієнтам із серцевою недостатністю необхідний моніторинг функцій нирок.

Застосування окремим групам пацієнтів.

Артеріальна гіпертензія у дітей.

Діти та підлітки віком від 6 до 18 років.

Початкова доза становить 40 мг (таблетки не можна ділити на дози, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні) 1 раз на добу для дітей з масою тіла до 35 кг та 80 мг 1 раз на добу для дітей з масою тіла від 35 кг. Слід коригувати дозу залежно від реакції артеріального тиску. Максимальні дози валсартану, що досліджували під час клінічних випробувань, наведено у Таблиці 1.

Дози вище від зазначених не досліджували, тому їх застосовувати не рекомендується.

Таблиця 1

Маса тіла пацієнта	Максимальна доза валсартану, досліджена під час клінічних випробувань
Від ≥ 18 кг до < 35 кг	80 мг
Від ≥ 35 кг до < 80 кг	160 мг
Від ≥ 80 кг до ≤ 160 кг	320 мг

-9-

Діти віком до 6 років.

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

Діти віком від 6 до 18 років із нирковою недостатністю.

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

Діти віком від 6 до 18 років із печінковою недостатністю.

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

Серцева недостатність та нещодавно перенесений інфаркт міокарда у дітей.

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

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Ниркова недостатність.

Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв корекція дози не потрібна. Одночасне застосування валсартану з аліскіреном пацієнтам із порушеннями функцій нирок ($\text{ШГФ} < 60$ мл/хв/1,73 м²) протипоказане.

Цукровий діабет.

Одночасне застосування валсартану з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом протипоказане.

Печінкова недостатність.

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

Діти.

Лікарський засіб застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Безпека та ефективність застосування валсартану дітям віком від 1 до 6 років не встановлені. Лікарський засіб не рекомендований для терапії серцевої недостатності або постінфарктного стану у дітей через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Артеріальна гіпертензія/серцева недостатність/інфаркт міокарда

Під час контрольованих клінічних досліджень у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частота побічних реакцій при застосуванні плацебо відповідала такій при застосуванні валсартану. Виявилось, що частота виникнення побічних реакцій не пов'язана з дозою або тривалістю лікування, а також не залежить від статі, віку або раси пацієнта. Побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних, постмаркетингових та лабораторних досліджень, вказані за класами систем органів.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



100-
Стосовно побічних реакцій із категорій «дуже рідко», «рідко» та «нечасто», що не підлягали виявленню в рамках клінічних випробувань, був проведений кумулятивний пошук у системі даних з безпеки.

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

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

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – вертиго.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – діарея, біль у животі; дуже рідко – нудота^{##}, блювання.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: невідомо – підвищення показників функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубину у сироватці крові.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – ниркова недостатність^{****}, гостра ниркова недостатність^{**}, порушення функції нирок^{**}.

З боку обміну речовин, метаболізму: нечасто – гіперкаліємія^{##}.

З боку нервової системи: часто – постуральне запаморочення[#]; нечасто – синкопе^{*}; рідко – запаморочення^{##}; дуже рідко – головний біль^{##}.

З боку психіки: нечасто – безсоння, зниження лібідо.

З боку серця: нечасто – серцева недостатність^{*}; дуже рідко – порушення серцевого ритму.

З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія[#]; нечасто – гіпотензія^{###}; дуже рідко – васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – нейтропенія; дуже рідко – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи сироваткову хворобу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко – ангіоневротичний набряк^{**}, висипання, свербіж, екзантема; невідомо – бульозний дерматит.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – біль у спині; дуже рідко – артралгія, міалгія.

Вагітність та перинатальні стани: дуже рідко – ускладнення розвитку плода.

Загальні розлади: нечасто – втомлюваність, астенія, набряк.

Інфекції: часто – вірусні інфекції; нечасто – інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіти, синусити; дуже рідко – риніти.

Результати лабораторних досліджень: часто – підвищення рівня креатиніну сироватки крові, підвищення рівня сечовини крові; дуже рідко – підвищення рівня білірубину у сироватці крові, зменшення рівня гемоглобіну/гематокриту в крові, параметри функції печінки, що виходять за межі норми.

* повідомляли пацієнти у постінфарктному стані.

повідомляли пацієнти із серцевою недостатністю.

** нечасто повідомляли пацієнтами у постінфарктному стані.

повідомляли частіше пацієнти із серцевою недостатністю (часто: запаморочення, порушення функції нирок, гіпотензія; нечасто: головний біль, нудота).

Результати лабораторних досліджень.

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

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

реєстраційного 10-го

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

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

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

У разі серцевої недостатності більше ніж на 50 % підвищувався рівень креатиніну у сироватці крові у 3,9 % пацієнтів, які приймали валсартан, порівняно з 0,9 % пацієнтів, які приймали плацебо, а підвищення рівня калію у сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалось у 10 % пацієнтів, які приймали валсартан, порівняно з 5,1 % пацієнтів, які приймали плацебо.

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

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

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

Діти.

Артеріальна гіпертензія.

Антигіпертензивний ефект валсартану було оцінено у ході двох рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень у 561 дитини віком від 6 до 18 років. За винятком окремих порушень з боку травного тракту (таких як біль у животі, нудота, блювання) та запаморочення, не було виявлено значущих відмінностей щодо типу, частоти та серйозності небажаних реакцій між профілем безпеки для дітей віком від 6 до 18 років та раніше зареєстрованим профілем безпеки для дорослих пацієнтів.

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

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участі 90 дітей віком від 1 до 6 років, що було продовжено у вигляді відкритого дослідження тривалістю 1 рік, було зареєстровано два летальних випадки та окремі випадки вираженого підвищення печінкових трансаміназ. Ці випадки спостерігалися у популяції зі значними супутніми захворюваннями. Причинно-наслідкового зв'язку з валсартаном встановлено не було. У другому дослідженні, в якому було рандомізовано 75 дітей віком від 1 до 6 років, ніякого суттєвого підвищення печінкових трансаміназ або летальних випадків під час лікування валсартаном не спостерігалось.

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

Профіль безпеки, що спостерігався у ході контрольованих клінічних досліджень у дорослих пацієнтів після інфаркту міокарда та/або із серцевою недостатністю, відрізняється від загального профілю безпеки, що спостерігався у хворих з артеріальною гіпертензією. Це може стосуватися пацієнтів з основним захворюванням. Побічні реакції, які спостерігалися у дорослих пацієнтів після інфаркту міокарда та/або із серцевою недостатністю, зазначені вище.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційної документації

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160 мг; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 або по 6 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Шукані 932097100 22.06.2010р

