

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАЗАР
(VAZAR)

Склад:

діюча речовина: валсартан;

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

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

суміш:

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II.

Код АТС C09C A03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг)

Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 років.

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

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

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

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

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

Лікування симптоматичної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли не можна застосовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), або як допоміжна терапія з інгібіторами АПФ, коли не можна застосовувати бета-блокатори.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валсартану чи до будь-якої допоміжної речовини.
- Тяжка печінкова недостатність, біліарний цироз та холестаза.
- Період вагітності та жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності та годування груддю»).
- Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²).

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Вазар можна застосовувати незалежно від прийому їжі, таблетки слід запивати водою.

Дозування

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

Рекомендована початкова доза Вазару становить 80 мг 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний ефект – протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів із неадекватно контрольованим артеріальним тиском дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг.

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

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

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

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

Валсартан можна застосовувати пацієнтам, які лікувалися іншими препаратами після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад тромболітиками, ацетилсаліциловою кислотою, бета-блокаторами, статинами та діуретиками. Комбінація з інгібіторами АПФ не рекомендується.

Пацієнтам після перенесеного інфаркту міокарда завжди необхідно проводити моніторинг функції нирок Серцева недостатність (тільки таблетки 40 мг, 80 мг та 160 мг)

Рекомендована початкова доза Вазару становить 40 мг 2 рази на добу. Поступове підвищення дози до 80 мг та 160 мг 2 рази на добу слід здійснювати з інтервалами не менше 2-х тижнів до найвищої дози залежно від переносимості пацієнтом. Слід розглянути питання про зниження дози супутніх діуретиків. Максимальна добова доза, яку застосовували під час клінічних випробувань, становила 320 мг і була розподілена на кілька прийомів.

Валсартан можна застосовувати у комбінації з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності. Однак потрібна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора та валсартану не рекомендується.

Пацієнтам із серцевою недостатністю необхідний моніторинг функції нирок.

Застосування окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Ниркова недостатність

Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв корекція дози не потрібна. Одночасне застосування Вазару з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказане.

Цукровий діабет

Одночасне застосування Вазару з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом протипоказано.

Печінкова недостатність

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

Артеріальна гіпертензія у дітей

Діти та підлітки віком від 6 років

Початкова доза становить 40 мг 1 раз на добу для дітей з масою тіла менше 35 кг та 80 мг 1 раз на добу для дітей з масою тіла 35 кг або більше. Слід коригувати дозу, виходячи з реакції артеріального тиску. Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, приведені у таблиці 1.

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

Маса тіла	Максимальна доза валсартану
Від ≥ 18 кг до < 35 кг	80 мг
Від ≥ 35 кг до < 80 кг	160 мг
Від ≥ 80 кг до ≤ 160 кг	320 мг

*Діти
віком до
6 років
Безпека
та
ефективність
валсартану*

для дітей від 1 до 6 років не встановлені.

Застосування дітям віком від 6 років із нирковою недостатністю

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

Застосування дітям віком від 6 років із печінковою недостатністю

Як і дорослим, Вазар 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

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

Побічні реакції.

У дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частота побічних реакцій при прийомі плацебо відповідала такій при прийомі валсартану. Частота виникнення побічних реакцій не пов'язана з дозою або тривалістю лікування, а також показано відсутність зв'язку зі статтю, віком або расою пацієнта.

Частота виникнення побічних реакцій оцінюється таким чином, починаючи з найчастіших: 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 зазначені у порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, для яких неможливо визначити частоту побічних реакцій, вказані з частотою «невідомо».

Побічні реакції при лікуванні артеріальної гіпертензії

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: невідомо – зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Порушення з боку імунної системи: невідомо – підвищена чутливість, включаючи сироваткову хворобу.

Порушення з боку обміну речовин і харчування: невідомо – підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія.

Порушення з боку органів слуху та рівноваги: нечасто – вертиго.

Порушення з боку судинної системи: невідомо – васкуліт.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння: нечасто – кашель.

Порушення з боку травного тракту: нечасто – біль у животі.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: невідомо – підвищення показників функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубину у сироватці крові.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: невідомо – ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: невідомо – міалгія.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: невідомо – ниркова недостатність і порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

Загальні розлади: нечасто – підвищена втомлюваність.

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

Діти

Артеріальна гіпертензія

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

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

На даний момент є дані щодо застосування валсартану 90 дітям віком від 1 до 6 років тривалістю 1 рік. При цьому 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 звалсартаном встановлено не було. Інший досвід застосування 75 дітям віком від 1 до 6 років – ніякого істотного підвищення печінкових трансаміназ або летальних випадків під час лікування валсартаном не спостерігалось.

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

Профіль безпеки 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 (за даними застосування дорослим пацієнтам)

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: невідомо – тромбоцитопенія.

Порушення з боку імунної системи: невідомо – підвищена чутливість, включаючи сироваткову хворобу.

Порушення з боку обміну речовин і харчування: нечасто – гіперкаліємія; невідомо – підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія.

Порушення з боку нервової системи: часто – запаморочення, постуральне запаморочення; нечасто – синкопе, головний біль.

Порушення з боку органів слуху та рівноваги: нечасто – вертиго.

Порушення з боку серця: нечасто – серцева недостатність.

Порушення з боку судинної системи часто – артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія; невідомо – васкуліт.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння: нечасто – кашель.

Порушення з боку травного тракту: нечасто – нудота, діарея.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: невідомо – підвищення показників функції печінки.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – ангіоневротичний набряк; невідомо – висипання, свербіж.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: невідомо – міалгія.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – ниркова недостатність та порушення функції нирок; нечасто – гостра ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові; невідомо – підвищення рівня азоту сечовини у крові.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасто – астенія, підвищена втомлюваність.

Передозування.

Симптоми. Внаслідок передозування може розвинутися виражена артеріальна гіпотензія, що може призвести до пригнічення свідомості, судинного колапсу та/або шоку.

Лікування. Терапевтичні заходи залежать від часу прийому та типу і тяжкості симптомів; першорядне значення має стабілізація кровообігу. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи, також слід провести корекцію об'єму крові. Малоімовірно, що валсартан можна вивести з організму шляхом гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АПРА) протипоказане протягом усього періоду вагітності, а також жінкам які планують вагітність.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, проте незначне збільшення ризику не можна виключити. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II, ризик тератогенного впливу може існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II потрібно негайно припинити і, якщо необхідно, слід розпочати альтернативне лікування дозволене до застосування вагітними.

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

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

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

Через відсутність інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю, Вазар не рекомендується застосовувати у даний період

Фертильність

Валсартан у дозах до 200 мг/кг/добу не спричиняв небажаного впливу на репродуктивну функцію у щурів. Ця доза до 200 мг/кг/добу у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахунку на мг/м² (розрахунки проводились для перорального застосування дози 320 мг/добу у пацієнта з масою тіла 60 кг).

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

Особливості застосування.

Гіперкаліємія

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

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

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

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

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

Стеноз ниркової артерії. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки безпеку застосування валсартану встановлено. Короточасне застосування валсартану у пацієнтів із вазоренальною гіпертензією, що є вторинною внаслідок однобічного стенозу ниркової артерії, не спричиняє ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки або азоту сечовини крові.

Оскільки інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), можуть підвищувати рівень сечовини у крові і креатиніну сироватки крові у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії, як захід безпеки рекомендується моніторинг ниркової функції при лікуванні валсартаном.

Трансплантація нирки

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

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом не слід застосовувати Вазар, оскільки у них не активована ренін-ангіотензинова система.

Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і інші вазодилататори, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Вагітність

Антагоністи рецепторів ангіотензину II не слід призначати у період вагітності. Якщо продовження лікування препаратом вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід змінити препарат на альтернативні антигіпертензивні засоби зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо підтверджено вагітність, лікування слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію.

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

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

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

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

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

У пацієнтів із серцевою недостатністю поєднання інгібітору АПФ, бета-блокатора та валсартану не показала будь-яких клінічних ефектів. Ця комбінація, імовірно, збільшує ризик розвитку небажаних ефектів, тому не рекомендується. Слід дотримуватися обережності пацієнтам із серцевою недостатністю та завжди оцінювати функцію нирок.

Застосування валсартану пацієнтам із серцевою недостатністю часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, але зазвичай немає необхідності припиняти терапію через триваючу симптоматичну артеріальну гіпотензію за умови дотримання інструкцій щодо дозування.

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

Ангіоневротичний набряк в анамнезі

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

препарат не слід.

Інші умови при стимуляції ренін-ангіотензинової системи (лише для дозування 320 мг)

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту було пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією і в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключити, що застосування Вазару може супроводжуватися порушенням функції нирок.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У схильних пацієнтів, особливо при одночасному застосуванні з препаратами, які діють на РААС, повідомлялося про артеріальну гіпотензію, синкопе, гостре порушення мозкового кровообігу, гіперкаліємію та зміни функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні блокаторів ангіотензинових рецепторів, включаючи валсартан, з такими лікарськими засобами як інгібітори АПФ, аліскірен (див. розділ «Протипоказання»).

Рекомендується моніторинг артеріального тиску, функції нирок та електролітів у пацієнтів, які отримують Вазар та інші препарати, що впливають на РААС.

Діти

Порушення функції нирок

Застосування дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не вивчалось, тому валсартан не рекомендується призначати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові під час лікування валсартаном. Це стосується, зокрема, випадків, коли валсартан застосовувати при наявності інших умов (висока температура, дегідратація), що, імовірно, порушують функцію нирок. Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи Вазар, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв $/1,73 \text{ м}^2$) протипоказано.

Порушення функції печінки

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та роботу з іншими механізмами не проводилося. Слід мати на увазі, що під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами можливе 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 дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препаратів групи АРА, в тому числі Вазар, з іншими препаратами, що блокують РААС, такими як препарати групи іАПФ або аліскірен.

Одночасне застосування даних препаратів пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв $/1,73 \text{ м}^2$) протипоказано.

Одночасне застосування не рекомендоване

Літій

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

Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, що містять калій та інші речовини, які можуть підвищувати рівень калію

Якщо лікарський засіб, що впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові.

Обережність необхідна при одночасному застосуванні

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

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

Транспортери.

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

Інші

Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій валсартану з будь-яким з наступних препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Діти

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 A₁-рецепторів валсартаном можуть стимулювати неблокований AT₂-рецептор, який урівноважує ефект AT₁-рецептора. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста відносно A₁-рецептора, але має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT₁-рецептором, ніж з AT₂-рецептором. Немає даних про те, що валсартан зв'язується або блокує інші рецепторами гормонів чи іонні канали, які відіграють важливу роль у серцево-судинній регуляції.

Валсартан не пригнічує АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент), відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Застосування препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску без впливу на частоту пульсу. Початок гіпотензивної дії відзначається у межах 2 годин, максимум – у межах 4–6 годин після прийому внутрішньо; тривалість дії – понад 24 години. Максимальний терапевтичний ефект розвивається через 4 тижні від початку лікування і зберігається при тривалій терапії. При застосуванні з гідрохлоротіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску.

Раптова відміна препарату не супроводжується розвитком синдрому відміни.

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

Серцева недостатність

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

Постінфарктний стан

Зважаючи на коефіцієнт загальної летальності після інфаркту міокарда, ефективність валсартану така ж, як і

каптоприлу. Коефіцієнт загальної летальності був подібний у групах пацієнтів, які отримували валсартан (19,9 %), каптоприл (19,5 %) і валсартан+каптоприл (19,3 %). Одночасне застосування каптоприлу і валсартану не призводило до додаткових позитивних наслідків порівняно з застосуванням тільки каптоприлу. Не виявлено ніяких відмінностей між валсартаном і каптоприлом щодо індексу загальної летальності, нзважаючи на стать, вік, расу, лікування, отримане на початку інфаркту міокарда або основного захворювання. 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

Артеріальна гіпертензія.Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів та ожиріння були найбільш частими основними медичними умовами, що спричиняють артеріальну гіпертензію у дітей.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком від 6 років

У дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла 35 кг при застосуванні 10, 40 або 80 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози), та у дітей з масою тіла ≥ 35 кг при застосуванні 20, 80 і 160 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози) в кінці 2 тижня валсартан знижував систолічний та діастолічний артеріальний тиск залежно від дози. У цілому три рівні дози валсартану (низька, середня та висока) достовірно знижували систолічний артеріальний тиск на 8, 10, 12 мм рт.ст. від початкового рівня відповідно.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком до 6 років

Валсартан не рекомендується для застосування цій віковій категорії.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального застосування валсартану у таблетках максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність для валсартану – 23 %. Їжа знижує експозицію (як визначено за AUC) валсартану приблизно на 40 % і максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча концентрації валсартану у плазмі крові, починаючи приблизно з 8 годин після прийому препарату, аналогічні у групах прийому препарату натще і після вживання їжі. Проте зменшення AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати як під час вживання їжі, так і натще.

Розподіл

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

Біотрансформація

Валсартан не метаболізується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було визначено у плазмі крові у низьких концентраціях (менш ніж 10 % AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Виведення

Фармакокінетична крива валсартану має мультиекспоненційний характер ($T_{1/2\alpha} < 1$ години і $T_{1/2\beta}$ близько 9 годин). Валсартан виводиться переважно через жовч з калом (приблизно 83 % дози) та нирками із сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/год, а нирковий кліренс – 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

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

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

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

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

Пацієнти з порушенням функції нирок. Як і очікувалось, для сполуки при нирковому кліренсі лише 30 % загального кліренсу плазми, не було виявлено кореляції між функцією нирок і системним впливом валсартану. Тому пацієнтам із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. На даний час немає даних щодо безпеки застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, яким проводять діаліз, тому валсартан слід застосовувати з обережністю цим пацієнтам. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, і його виведення при гемодіалізі мало ймовірно.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Приблизно 70 % величини дози препарату, що всмокталася, екскретується з жовчю, переважно у незміненому вигляді. Валсартан не піддається значній біотрансформації. У пацієнтів з печінковою дисфункцією від легкого до середнього ступеня тяжкості експозиція валсартану була збільшена приблизно вдвічі порівняно з показниками у здорових добровольців, хоча плазмова концентрація валсартану не корелює зі ступенем порушень функції печінки. Інформації щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки немає.

Діти

При застосуванні 26 дітям 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 препарат.

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 40 мг: овальні, жовті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з логотипом «V» з одної сторони і лінією розлому з іншої та по бокам; таблетки 80 мг: круглі, рожеві, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з логотипом «V» з одної сторони і лінією розлому з обох сторін та по бокам; таблетки 160 мг: овальні, жовті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з логотипом «V» з одної сторони і лінією розлому з іншої та по бокам; таблетки 320 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричневого кольору, з логотипом «V» з одної сторони і лінією розлому з іншої та по бокам.

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

Для дозування 320 мг – 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс ЛТД, Мальта.

або

Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія.

Місцезнаходження.

BLB016, Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун, ZTN 3000, Мальта.

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