

ЗАТВЕРДЖЕНО

**Наказ Міністерства охорони
здоров'я України**

05.06.2019 № 1268

Реєстраційне посвідчення

№ UA/17422/01/01

UA/17422/01/02

**ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу**

**ВАЗАР
(VAZAR)**

Склад:

діюча речовина: валсартан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: валсартану 80 мг або 160 мг;

допоміжні речовини:

кремнію діоксид колоїдний безводний (Аеросіл 200), натрію крохмальгліколят (тип А), кросповідон (Коллідон CL), целюлоза мікрористалічна (Авіцел РН 101), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза 2910 (6 сПз) (Е 464), макрогол 8000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172) (таблетки по 160 мг), заліза оксид червоний (Е 172) (таблетки по 80 мг, 160 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг: рожеві, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою на одному боці та тисненнями «V» по один бік риси та «80» по інший бік риси;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 160 мг: жовті, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою на одному боці та тисненнями «V» по один бік риси та «160» по інший бік риси.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II.

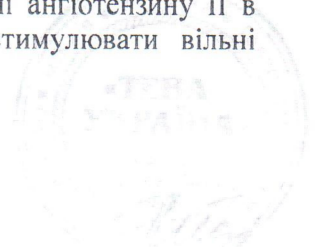
Код АТХ С09С А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, який утворюється з ангіотензину I за участю ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної активності, включаючи як пряму, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску. Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором і чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, призначеним для застосування внутрішньо. Валсартан діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, відповідальні за відомі ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II в плазмі внаслідок блокади AT₁-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні



AT₂-рецептори, що врівноважує ефект AT₁-рецепторів. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста відносно AT₁-рецепторів. Його спорідненість з AT₁-рецепторами приблизно у 20000 разів вище, ніж з AT₂-рецепторами. Валсартан не пригнічує АПФ (= кініназа II), фермент, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Малоімовірно, що антагоністи рецепторів ангіотензину II викликають кашель, оскільки вони не впливають на АПФ і не підсилюють дію брадикініну або субстанції Р. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ($p < 0,05$) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). Під час клінічного дослідження за участю пацієнтів, у яких розвивався сухий кашель при прийомі інгібітору АПФ, при застосуванні валсартану це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при застосуванні тіазидного діуретика – у 19,0 % випадків, у той час як у групі хворих, які приймали інгібітор АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ($p < 0,05$). Валсартан не впливає на інші гормональні рецептори або іонні канали, які відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Клінічна ефективність

Артеріальна гіпертензія

Застосування препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. У більшості пацієнтів після внутрішнього застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому. Максимальний терапевтичний ефект досягається, як правило, протягом 2-4 тижнів після початку лікування і зберігається при тривалій терапії. Застосування з гідрохлоротіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск. Раптова відміна валсартану не пов'язана з рикошетною гіпертензією або іншими побічними реакціями. При застосуванні препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією при дослідженнях натще встановлено, що препарат не мав істотного впливу на рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози у сироватці крові або рівень сечової кислоти.

Серцева недостатність

У дослідженні Valsartan Heart Failure Trial брали участь 5010 пацієнтів з серцевою недостатністю зі стадією II (62 %) – IV (2%) за класифікацією NYHA та фракцією викиду лівого шлуночка < 40 %. Валсартан знизив коефіцієнт смертності, зумовленої серцевою недостатністю, в підгрупі з 7 % пацієнтів, які не отримували інгібітори АПФ, а в групі з одночасним прийомом інгібіторів АПФ – ні.

У пацієнтів, які приймали валсартан, було виявлено підвищення фракції викиду та зниження кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка порівняно з плацебо. Загалом ефект був постійним в підгрупах, визначених за віком та статтю.

Стан після інфаркту міокарда

У дослідженні Valsartan In Acute Myocardial Infarction брали участь 14703 пацієнтів після гострого інфаркту міокарда з симптоматичним або радіологічним підтвердженням лівошлуночкової недостатності та/або систолічної дисфункції лівого шлуночка (визначено як фракція викиду ≤ 40 % при проведенні радіонуклідної вентрикулографії, або ≤ 35 % при проведенні ехокардіографії або ангіографії шлуночків з введенням контрастної речовини). Валсартан був таким же ефективним, як і каптоприл, для зменшення загальної смертності після інфаркту міокарда. Загальна смертність у всіх трьох групах лікування була схожою: валсартан (19,9 %), каптоприл (19,5 %), валсартан + каптоприл (19,3 %). Комбінація валсартану та каптоприлу не засвідчила додаткової ефективності у порівнянні з каптоприлом у формі монотерапії. Стосовно віку, статі, расової приналежності та супутніх захворювань відмінностей не встановлено. Валсартан зменшував серцево-судинну смертність, випадки госпіталізації внаслідок серцевої недостатності, рецидиву

інфаркту міокарда, реанімації після зупинки серця та інфаркту, що не призводить до летального наслідку у пацієнтів після перенесеного гострого інфаркту міокарда.

Діти та підлітки (артеріальна гіпертензія)

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 захворюваннями, що, ймовірно, спричиняли артеріальну гіпертензію у дітей, включених у ці дослідження.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком від 6 років

У ході клінічного дослідження за участю 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 (низька, середня та висока доза), пацієнти з масою тіла \geq 35 кг отримували 20, 80 і 160 мг валсартану на добу (низька, середня та висока дози). У кінці 2 тижня валсартан знижував систолічний та діастолічний артеріальний тиск залежно від дози. У цілому, валсартан у трьох дозуваннях (низька, середня та висока доза) значно знижував систолічний артеріальний тиск на 8, 10 або 12 мм рт. ст. від вихідного рівня відповідно.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком до 6 років

Щодо пацієнтів віком від 1 до 6 років були проведені два клінічні дослідження, в яких брали участь 90 та 75 пацієнтів відповідно. Діти віком до 1 року не були включені в ці дослідження. В першому дослідженні була підтверджена ефективність валсартану у порівнянні з плацебо, проте не був виявлений зв'язок між дозуванням та ефективністю. В другому дослідженні більш високі дози валсартану були пов'язані з більшим зниженням артеріального тиску, але крива «доза-ефект» не досягла статистичної значущості, і різниця в лікуванні порівняно з плацебо не була суттєвою. У зв'язку з цим валсартан не рекомендується для застосування цій віковій категорії (див. розділ «Побічні реакції»).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального застосування валсартану максимальні концентрації в плазмі крові (C_{max}) досягаються протягом 2-4 годин. Середня абсолютна біодоступність валсартану складає 23% (діапазон розкиду 23 ± 7). В дослідженому діапазоні доз фармакокінетика валсартану лінійна. При одноразовому добовому прийомі валсартан накопичується лише в невеликій кількості. Концентрації в плазмі в чоловіків та жінок були схожими.

При прийомі під час їжі площа під кривою концентрації в плазмі (AUC) валсартану знижується на 48% та C_{max} – на 59%. Хоча концентрації валсартану в плазмі крові, починаючи з 8 годин після прийому препарату, аналогічні в групах прийому препарату натще та після вживання їжі. Зменшення AUC та C_{max} не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому Вазар можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Валсартан значною мірою (до 94-97 %) зв'язується з білками плазми, передусім з альбуміном. Рівноважний стан досягається протягом одного тижня. Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного застосування становить приблизно 17 л, що свідчить про те, що валсартан не розподіляється екстенсивно у тканинах.

Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год) плазмовий кліренс відносно повільний (приблизно 2 л/год).

Біотрансформація

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



Виведення

Фармакокінетична крива валсартану має мультиекспоненційний характер (первинний період напіврозпаду альфа менше 1 години та термінальний період напіврозпаду бета близько 9 годин).

Приблизно 83 % валсартану виводиться з калом, 13 % – з сечею, 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.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У деяких пацієнтів літнього віку (> 65 років) системний вплив валсартану був дещо більш вираженим, ніж у пацієнтів молодшого віку, однак не було показано будь-якої клінічної значущості цього.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Як і очікувалося для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % загального плазмового кліренсу, жодного зв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану не виявлено. Тому корекція дози у пацієнтів з нирковою недостатністю не потрібна (ниркова недостатність тяжкого ступеня – див. «Протипоказання»). Дослідження в групі пацієнтів, які перебувають на діалізі, не проводилися. Проте оскільки валсартан значною мірою зв'язується з білками плазми, ймовірність його виведення за допомогою діалізу незначна.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Приблизно 70 % 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 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з серцевою недостатністю

Середній час досягнення максимального рівня в плазмі крові та період напіввиведення валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю і у здорових добровольців аналогічні. Величини AUC та C_{max} валсартану є лінійними і майже пропорційними підвищенню дози вище клінічного діапазону дозування (від 40 мг 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.

Діти

Під час дослідження за участю 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/кг/год) валсартану був порівняним в усьому віковому діапазоні від 1 до 16 років з аналогічним кліренсом у дорослих, які застосовували такий самий препарат (див. розділ «Особливості застосування»).

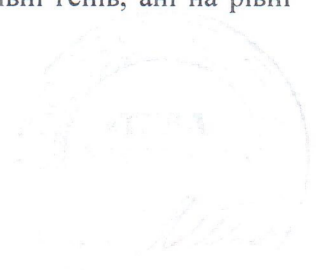
Репродуктивна токсичність

Валсартан не спричиняв небажаного впливу на репродуктивну здатність самців та самок щурів при пероральному застосуванні доз до 200 мг/кг/добу.

Мутагенність

Результати різних стандартних досліджень щодо генотоксичності в умовах *in vitro* та *in vivo* не встановили мутагенного потенціалу валсартану ані на рівні генів, ані на рівні хромосом.

Канцерогенність



При прийомі валсартану з їжею в дозі до 160 або 200 мг/кг/добу протягом 2 років у мишей та щурів не виявлено ознак канцерогенності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія

Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії легкого та середнього ступеня тяжкості у дорослих, дітей та підлітків віком від 6 до 18 років.

Серцева недостатність

Серцева недостатність легкого та середнього ступеня тяжкості (NYHA II та III) у дорослих, як правило, в комбінації з діуретиками та препаратами дигіталісу, коли не можна застосовувати інгібітори АПФ через виникнення побічних реакцій, специфічних для інгібіторів АПФ (кашель), або як допоміжна терапія з інгібіторами АПФ у пацієнтів з непереносимістю бета-блокаторів, коли не можна застосовувати антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Побічні реакції, які виникають при застосуванні інгібіторів АПФ внаслідок загального впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (наприклад, прогресуюча ниркова недостатність, гіперкаліємія), не є показанням до застосування препарату Вазар.

Стан після гострого інфаркту міокарда

Довготривала профілактика у дорослих пацієнтів зі стабільним станом після інфаркту міокарда з дисфункцією лівого шлуночка з фракцією викиду $\leq 40\%$.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валсартану або до будь-якої допоміжної речовини.
- Вагітність та період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Відсутні дані стосовно пацієнтів з вираженим порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).
- Уроджений ангіоневротичний набряк або такий, що розвинувся під час попереднього лікування інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II.
- Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи Вазар, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом (1-го чи 2-го типу) або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», підрозділ «Подвійна блокада РААС»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) препаратами груп АРА, ІАПФ або аліскіреном

При одночасному застосуванні препаратів групи АРА, включаючи Вазар, з іншими препаратами, що впливають на РААС, частіше спостерігалися артеріальна гіпотензія, синкопе, гіперкаліємія та порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівнюючи з монотерапією. Подвійна блокада РААС у зв'язку з комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену, таким чином, не рекомендується. Якщо терапія із застосуванням подвійної блокади РААС вважається абсолютно необхідною, її слід проводити під наглядом фахівця і за умови проведення ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та кров'яного тиску (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи Вазар, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту

з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (ШГФ < 60 мл/хв) протипоказане (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання»).

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи Вазар, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори АПФ і АРА, включаючи Вазар, не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Літій

Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичність повідомлялося при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи Вазар. Тому при одночасному застосуванні рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові. При одночасному застосуванні діуретиків та валсартану може додатково підвищуватися ризик токсичності літію.

Калій

Одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (наприклад спіронолактон, триамтерен, амilorид), добавками калію, замінниками солі, що містять калій, або іншими препаратами, що можуть підвищувати рівень калію (гепарин тощо), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові та у пацієнтів з серцевою недостатністю – до підвищення рівня креатиніну. Необхідна обережність при одночасному застосуванні.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2)

Одночасне застосування НПЗП та інгібіторів ЦОГ-2 може призводити до ослаблення антигіпертензивного ефекту антагоністів рецепторів ангіотензину II. У пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушеннями функції нирок та дефіцитом об'єму циркулюючої крові (включаючи лікування діуретиками) одночасне застосування НПЗП (або інгібіторів ЦОГ-2) з АРА може підвищувати ризик погіршення функції нирок (включно з гострою нирковою недостатністю). Тому необхідна обережність та контроль функції нирок при поєднанні цих препаратів у таких пацієнтів.

Діти

Рекомендується виявляти обережність при одночасному застосуванні дітям та підліткам віком від 6 до 18 років з артеріальною гіпертензією, яка часто пов'язана з захворюваннями нирок, валсартану та інших препаратів, що пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові. У таких пацієнтів необхідно ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Транспортери

За результатами досліджень *in vitro* з тканиною печінки людини валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та печінкового транспортера виведення MRP2. У разі одночасного застосування інгібіторів транспортера OATP1B1 (наприклад, рифампіцину, циклоспорину) або MRP2 (наприклад, ритонавіру) може збільшитися системна експозиція валсартану. Не встановлено клінічно значущої лікарської взаємодії з такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлортiazид, амлодипін та глібенкламід.

Особливості застосування.

Дефіцит натрію та/або об'єму циркулюючої крові

У пацієнтів з тяжким ступенем дефіциту натрію та/або гіповолемією (наприклад, при прийомі високих доз діуретиків) в окремих випадках на початку лікування 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. При гіпотензії пацієнта необхідно покласти

на спину та в разі необхідності виконати внутрішньовенно інфузію фізіологічного розчину. Лікування Вазаром можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

Стеноз ниркової артерії

Короткочасне застосування (4 дні) валсартану у 12 пацієнтів із вазоренальною гіпертензією при односторонньому стенозі ниркової артерії не спричиняє ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки або азоту сечовини у крові. Оскільки інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можуть підвищувати рівень сечовини у крові та креатиніну сироватки крові у пацієнтів з одностороннім або двобічним стенозом ниркової артерії, як захід безпеки рекомендується моніторинг цих двох параметрів.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня корекція дози не потрібна. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (ШГФ < 60 мл/хв) протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», підрозділ «Подвійна блокада РААС»).

Під час проведення дослідження VALIANT гіпотензія та порушення функції нирок спостерігалися частіше при застосуванні валсартану, ніж при застосуванні каптоприлу. 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 у 2 рази.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з печінковою недостатністю доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг на добу. Валсартан виводиться переважно в незміненому вигляді з жовчю. У пацієнтів з обструктивними захворюваннями жовчного міхура виведення валсартану було знижено (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід з особливою обережністю застосовувати валсартан у пацієнтів з обструктивними захворюваннями жовчного міхура.

Серцева недостатність/стан після гострого інфаркту міокарда

Застосування валсартану пацієнтам з серцевою недостатністю або після гострого інфаркту міокарда може призводити до зниження артеріального тиску. Але зазвичай немає необхідності припиняти прийом валсартану через тривалу симптоматичну артеріальну гіпотензію за умови дотримання інструкцій щодо дозування. Слід дотримуватися обережності особливо на початку лікування у пацієнтів з серцевою недостатністю або після гострого інфаркту міокарда (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати зміни функції нирок внаслідок інгібування РААС у схильних пацієнтів.

У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування інгібіторами АПФ та антагоністами ангіотензинових рецепторів призводить до олігурії та/або прогресуючої азотемії та в рідкісних випадках пов'язано з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Під час обстеження пацієнтів з серцевою недостатністю або пацієнтів після гострого інфаркту міокарда необхідно завжди перевіряти функцію нирок.

Серцева недостатність

У пацієнтів з серцевою недостатністю потрібна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора та валсартану не продемонструвала будь-якого клінічного ефекту. Ця комбінація, ймовірно, збільшує ризик розвитку небажаних ефектів, тому не рекомендується. Потрібна комбінація інгібітору АПФ, антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів та валсартану також не рекомендується.

Такі комбінації можуть застосовуватися лише під наглядом фахівця та за умови проведення регулярного контролю функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Ефективність та безпека валсартану для лікування дітей не встановлені.

Ангіоневротичний набряк

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.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

(див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», підрозділ «Подвійна блокада РААС»).

Фертильність

Дані щодо ефективності валсартану стосовно фертильності людини відсутні. При проведенні досліджень на щурах не було встановлено жодного впливу валсартану на фертильність.

Діти

Порушення функції нирок

Застосування дітям зі швидкістю гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² та дітям, яким проводять діаліз, не вивчалось. Тому валсартан не рекомендується призначати таким пацієнтам. Дітям зі швидкістю гломерулярної фільтрації > 30 мл/хв/1,73 м² корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Під час лікування валсартаном слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію в сироватці крові. Це стосується, зокрема, випадків, коли валсартан застосовують за наявності інших умов (висока температура тіла, дегідратація), що можуть порушувати функцію нирок.

Порушення функції печінки

Як і дорослим, слід з особливою обережністю застосовувати валсартан дітям з обструктивним холестазом (див. розділ «Фармакокінетика»). Існує лише обмежений клінічний досвід застосування валсартану дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Валсартан чинить безпосередній вплив на РААС, тому Вазар протипоказаний в період вагітності або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»).

У зв'язку з механізмом дії антагоністів рецепторів ангіотензину II не можна виключити ризик впливу на ембріон та плід. Ретроспективні дані пов'язують застосування інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності з потенційним ризиком виникнення вроджених вад. При застосуванні препаратів, що безпосередньо впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), під час II та III триместру вагітності повідомлялося про порушення розвитку та смерть плоду.

У людей перфузія нирок плода, яка залежить від розвитку РААС, починається у II триместрі вагітності. Зважаючи на це, ризик розвитку вад у плода значно зростає при застосуванні валсартану протягом II та III триместру. Існують повідомлення про самовільні викидні, олігогідрамніон та порушення функції нирок новонароджених у жінок, що випадково прийняли валсартан.

Усіх новонароджених після експозиції *in utero* необхідно ретельно перевіряти щодо адекватного діурезу, наявності гіперкаліємії та контролювати рівень артеріального тиску. У разі необхідності слід взяти відповідних медичних заходів, наприклад, регідратація, для виведення препарату з кровообігу.

Якщо діагностовано вагітність, лікування препаратом Вазар слід припинити.

Годування груддю



Під час досліджень на тваринах (щери) валсартан виділявся в молоко. Дослідження у жінок у період годування груддю не проводилися, тому Вазар не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю.

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

Як і інші антигіпертензивні препарати, Вазар може негативно впливати на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Рекомендується дотримуватися обережності.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою: Вазар можна застосовувати незалежно від прийому їжі, таблетки слід запивати водою.

Стандартні рекомендації щодо дозування

Есенціальна артеріальна гіпертензія

Рекомендована доза Вазару становить 80 мг або 160 мг 1 раз на добу у вигляді таблетки, вкритої плівковою оболонкою, для всіх пацієнтів незалежно від раси, віку або статі.

Суттєвий антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, максимальний ефект – протягом 4 тижнів від початку лікування. При недостатньому зниженні артеріального тиску добову дозу можна збільшити до 160 мг у вигляді таблетки, вкритої плівковою оболонкою, або додатково застосовувати діуретик.

Вазар можна застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами.

Серцева недостатність

Рекомендована початкова доза валсартану становить 40 мг 2 рази на добу (що відповідає ½ таблетки, вкритої плівковою оболонкою, 80 мг, 2 рази на добу) у вигляді таблетки, вкритої плівковою оболонкою. В залежності від переносимості доза може бути поступово збільшена до 80 мг 2 рази на добу, а потім до 160 мг, що відповідає таблетці, вкритій плівковою оболонкою, 2 рази на добу. При одночасному прийомі з діуретиками слід розглянути питання про зниження дози діуретика. Під час клінічних досліджень максимальна добова доза становила 320 мг валсартану (2 × 160 мг валсартану).

Пацієнтам з серцевою недостатністю завжди необхідно проводити моніторинг функції нирок.

Стан після гострого інфаркту міокарда

Терапію із застосуванням препарату Вазар можна розпочинати вже через 12 годин після гострого інфаркту міокарда. Після початкової дози 20 мг 2 рази на добу слід поступово підвищити дозу до 40 мг, 80 мг та 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів. Початкову дозу застосовувати у вигляді 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, а максимальна доза – через 3 місяці залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом підвищення дози. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії або ниркової дисфункції слід розглянути питання щодо зниження дози.

Валсартан можна застосовувати одночасно з іншими препаратами, що застосовуються після гострого інфаркту міокарда, наприклад, з тромболітиками, ацетилсаліциловою кислотою, бета-блокаторами або статинами.

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

Спеціальні рекомендації щодо дозування

Ниркова та печінкова недостатність

Вказівка стосовно усіх показань: пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з печінковою недостатністю доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг на добу.

Діти.

Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків

Діти та підлітки віком від 6 до 18 років

Початкова доза становить 40 мг у формі таблетки, вкритої плівковою оболонкою, 1 раз на добу для дітей з масою тіла менше 35 кг, для дітей та підлітків з масою тіла 35 кг або більше – 80 мг 1 раз на добу. Слід коригувати дозу залежно від реакції артеріального тиску. Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, наведено в таблиці нижче. Дози вище зазначених не досліджувалися, тому їх застосування не рекомендується.

Маса тіла	Максимальна доза, 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

Застосування у дітей віком до 6 років

Наявні дані приведено в розділах «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика». Загалом безпека та ефективність валсартану для дітей віком від 1 до 6 років не встановлені.

Серцева недостатність та нещодавно перенесений інфаркт міокарда у дітей

Вазар не рекомендується для лікування серцевої недостатності або нещодавно перенесеного інфаркту міокарда у дітей та підлітків віком до 18 років через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Внаслідок передозування може розвинутися виражена артеріальна гіпотензія, що може призвести до пригнічення свідомості, судинного колапсу та/або шоку. Якщо прийом препарату відбувся незадовго до цього, слід викликати блювання. В іншому випадку стандартним заходом є внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Малоімовірно, що валсартан можна вивести з організму шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Артеріальна гіпертензія/серцева недостатність/інфаркт міокарда

Побічні реакції, що спостерігалися під час проведення клінічних досліджень у дорослих при прийомі валсартану частіше, ніж при прийомі плацебо, а також зареєстровані за індивідуальними повідомленнями, вказані нижче за класами органів. Стосовно побічних реакцій з категорій «дуже рідко», «рідко» та «нечасто», що не підлягали виявленню в рамках клінічних випробувань, був проведений кумулятивний пошук у системі даних з безпеки.

Дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Інфекції

Часто: вірусні інфекції.

Нечасто: інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт, синусит.

Дуже рідко: риніт.

З боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: нейтропенія.

Дуже рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Дуже рідко: реакції гіперчутливості, включаючи сироваткову хворобу.

З боку обміну речовин і харчування

Нечасто: гіперкаліємія*[#].

З боку психіки

Нечасто: безсоння, зниження лібідо.

З боку нервової системи

Часто: постуральне запаморочення[#].

Нечасто: синкопе*.

Рідко: запаморочення^{##}.

Дуже рідко: головний біль^{##}.

З боку органів слуху та рівноваги

Нечасто: вертиго.

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 органів дихання

Нечасто: кашель.

З боку травного тракту

Нечасто: діарея, біль у животі.

Дуже рідко: нудота^{###}, блювання.

З боку шкіри

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк**^{*}, екзантема, свербіж, висипання.

Частота невідома: бульозний дерматит.

З боку скелетно-м'язової системи

Нечасто: біль у спині.

Дуже рідко: артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Дуже рідко: порушення функції нирок**^{###}, гостра ниркова недостатність**^{*}, ниркова недостатність**^{*}.

Вагітність та перинатальні стани

Дуже рідко: ускладнення розвитку плода.

Загальні розлади

Нечасто: втомлюваність, астенія, набряки.

Лабораторні показники

Часто: підвищення рівня креатиніну та сечовини в крові.

Дуже рідко: підвищення рівня білірубіну, зниження рівня гемоглобіну/гематокриту в крові; параметри функції печінки, що виходять за межі норми.

* повідомлялося при стані після інфаркту міокарда;

повідомлялося при серцевій недостатності;

** нечасто повідомлялося при стані після інфаркту міокарда;

частіше повідомлялося при серцевій недостатності (часто: запаморочення, ниркова недостатність, гіпотензія; нечасто: головний біль, нудота).

Результати лабораторних досліджень



В поодиноких випадках лікування валсартаном може супроводжуватися зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях у 0,8 % і 0,4 % пацієнтів, які отримували валсартан, спостерігалось значне зниження (> 20 %) рівня гематокриту і рівня гемоглобіну відповідно. В той же час в групі плацебо зниження рівня гематокриту або гемоглобіну відзначалося у 0,1 % пацієнтів.

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

У контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з есенціальною 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, у порівнянні з 1,6 %, 6,4 % і 12,9 % пацієнтів, що лікувалися інгібітором АПФ.

Повідомлялося про окремі випадки підвищення параметрів функції печінки у пацієнтів, які лікувалися валсартаном.

Пацієнти з есенціальною артеріальною гіпертензією, які отримують терапію валсартаном, не потребують спеціального моніторингу лабораторних параметрів.

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

У дослідженнях серцевої недостатності спостерігали підвищення рівня сечовини більше ніж на 50 % у 16,6 % пацієнтів, що приймали валсартан, у порівнянні 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 у 2 рази. Кількість випадків припинення прийому лікарського засобу через побічні реакції була нижчою в групі, що лікувалася валсартаном, порівняно з групою, що приймала 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. Не було визначено 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 терміном до 1 року. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, в якому брали участь 90 дітей віком від 1 до 6 років, з подальшою однорічною відкритою розширеною частиною, було зареєстровано два летальні випадки та окремі випадки вираженого підвищення печінкових трансаміназ. У другому дослідженні, в якому було рандомізовано 75 дітей віком від 1 до 6 років, летальні випадки не траплялися, відомо про один випадок суттєвого збільшення рівня трансаміназ печінки під час однорічної відкритої розширеної частини. Ці випадки спостерігалися в групі пацієнтів зі значними супутніми захворюваннями. Причинно-наслідкового зв'язку з валсартаном встановлено не було.

***Термін придатності.* 2 роки.**

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 або по 7 блістерів у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.

Дата останнього перегляду.

