

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ВАЗАР
(VASAR)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: valsartan*;

N-(1-оксипентил)-N-[[2-(1H-тетразол-5-іл)феніл]фенілметил]-L-валін;

основні фізико-хімічні властивості: Таблетки 40 мг: жовтого кольору, круглі, двоопуклі, покриті оболонкою, діаметром 6 мм, з лінійною позначкою на одному боці і позначенням «V» – на іншому; таблетки 80 мг: рожевого кольору, круглі, двоопуклі, покриті оболонкою, з лінійними позначками з двох боків і позначенням «V» – на одному боці;

таблетки 160 мг: жовтого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою, з лінійною позначкою на одному боці і позначенням «V» – на іншому.

склад: 1 таблетка містить

Валсартану 40 мг;

Або

Валсартану 80 мг;

Або

Валсартану 160 мг;

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

Барвник: для 40 мг - Opadry II 85G32407 Yellow, для 80 мг - Opadry II 85G34643 Pink, для 160 мг - Opadry II 85G32408 Yellow.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антагоністи ангіотензину II. Код АТС C09C A03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, що утворюється з ангіотензину I внаслідок дії АПФ. Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розміщеними на клітинних мембранах багатьох тканин. Він має широкий спектр фізіологічних ефектів, що включають, як пряме, так і непряме залучення в регуляції артеріального тиску. Як вазоконстриктор, ангіотензин II викликає прямий пресорний ефект. Також він знижує виведення натрію з організму і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є пероральним активним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (Ang II). Вибірково впливає на підтип рецепторів AT₁, які відповідають за дію ангіотензину II. Підвищена коцентрація ангіотензину II в плазмі крові після блокади рецепторів AT₁ валсартаном може спричинити до розблокування рецепторів AT₂, які, врівноважують ефекти рецепторів AT₁. Кількість побічних ефектів, пов'язаних з брадикініном не збільшується. Валсартан впливає на серцево-судинну регуляцію, не зв'язується і не блокує інші гормональні рецептори чи іонні канали.

Антигіпертензивний ефект відмічається протягом 2-х годин, і максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4 – 6 годин після прийому разової дози. Антигіпертензивний ефект триває понад 24 години після застосування препарату. Під час повторного прийому максимальне зниження артеріального тиску будь-якою дозою, зазвичай досягається протягом 2 – 4 тижнів і утримується протягом тривалого лікування. Додаткове зниження артеріального тиску досягається поєднанням валсартану з гідрохлортіазидом.

Раптове припинення прийому валсартану не супроводжується симптомом рикошету або іншими небажаними клінічними явищами.

Зважаючи на коефіцієнт загальної смертності після інфаркту міокарда ефективність валсартану така ж як і каптоприлу. Коефіцієнт загальної смертності був подібний у групах пацієнтів, які отримували валсартан (19,9 %), каптоприл (19, 5%) і валсартан+каптоприл (19, 3%). Одночасне використання каптоприлу і валсартану не призводило до додаткових позитивних наслідків порівняно з використанням тільки каптоприлу. Не виявлено ніяких відмінностей між валсартаном і каптоприлом щодо індексу загальної смертності на основі статі, віку, раси, лікування, отриманого на початку інфаркту міокарда або основного захворювання.

Фармакокінетика. Після перорального застосування валсартан швидко абсорбується, хоча кількість препарату, що всмоктується, коливається в широких межах. Середня абсолютна біодоступність для валсартану – 23 %. Валсартан виявляє мультиекспоненційну кінетику розпаду ($t_{1/2\alpha} < 1$ години і $t_{1/2\beta}$ близько 9 год.).

Фармакокінетика препарату у випробуваному діапазоні дози лінійна. Немає жодних змін у кінетиці валсартану при повторному призначенні, проте спостерігається незначна кумуляція при дозуванні один раз на добу. Концентрація препарату у плазмі чоловіків і жінок практично однакова.

Валсартан міцно зв'язується з білками сироватки крові (94 – 97 %), здебільшого сироватковим альбуміном. Стійкий об'ємний режим поширення становить приблизно 17 л. Кліренс плазми відносно низький (близько 2 л/год) порівняно з печінковим кровотоком (близько 30 л/год). Валсартан виводиться у незмінену стані в основному у жовчу та сечу. При нормальній швидкості клубочкової фільтрації (120 мл/хв) нирковий кліренс складає приблизно 30 % загального кліренсу плазми. Гідроксильні метаболіти були ідентифіковані в сироватці на низьких рівнях (менш ніж 10 % від AUC). Гідроксиметаболіт фармакологічно не ефективний. Після перорального застосування 83 % препарату виводиться з калом і 13 % – з сечею в основному в незмінену вигляді.

При одночасному прийомі препарату разом з їжею індекс AUC валсартану знижений на 48 %, але через 8 годин після застосування, рівень препарату в плазмі відповідає рівню при застосуванні без їжі. Зниження показника AUC, не пов'язане з клінічно значимим зниженням терапевтичного ефекту.

Основні оцінки максимальної концентрації і часу напіввиведення валсартану в пацієнтів з серцевою недостатністю подібні до відповідних показників у здорових добровольців. Значення AUC і C_{max} для валсартану майже пропорційні дозі в діапазоні клінічного дозування (від 40 до 160 мг двічі на добу). Коефіцієнт накопичення становить приблизно 1,7. Очевидний кліренс валсартану після перорального прийому становить близько 4,5 л/год. Вік не впливає на кліренс у пацієнтів з серцевою недостатністю.

Особливого літнього віку.

Вищу системну експозицію валсартану було виявлено в деяких осіб літнього віку порівняно з молодими особами, проте клінічна значимість не була підтверджена.

Порушення функції нирок.

Як і очікувалось, при нирковому кліренсі лише 30 % загального кліренсу плазми для сполуки жодного зв'язку між функцією нирок і системною експозицією до валсартану не було виявлено. Тому коригування дози не обов'язкове для пацієнтів з порушенням ниркової функції (кліренс креатиніну >10 мл/хв). Щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <10 мл/хв) і пацієнтів на діалізі немає ніякої інформації. Проте валсартан міцно зв'язується з протеїнами – і виведення шляхом діалізу малоймовірно.

Порушення функції печінки.

У випробуванні фармакокінетики у пацієнтів з печінковою дисфункцією від легкого ($n=6$) до середнього ступеня тяжкості ($n=5$) експозиція валсартану була збільшена приблизно вдвічі порівняно із показниками у здорових добровольців. Інформації щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки немає.

Показання для застосування.

Артеріальна гіпертензія.

Хронічна серцева недостатність.

Спосіб застосування та дози.*Артеріальна гіпертензія.*

Рекомендована доза становить 80 мг один раз на добу. Максимальний терапевтичний ефект спостерігається після чотирьох тижнів лікування. Для пацієнтів, у яких артеріальний тиск відповідно не коригується, доза може бути збільшена до 160 мг.

Вазар також може бути застосований з іншими антигіпертензивними агентами. Одночасне застосування діуретиків, наприклад, гідрохлортиазиду, знизить артеріальний тиск у таких пацієнтів.

Перенесений інфаркт міокарда.

Лікування клінічно стабільних пацієнтів може бути розпочато вже через 12 годин після інфаркту міокарда. Після призначення початкової дози, що становить 20 мг двічі на день, дозу слід підвищувати протягом наступних тижнів до 40 мг, 80 мг або 160 мг двічі на день. Початкова доза повинна бути призначена з використанням таблеток 40 мг, які можна розділити на дві частини.

Метою є досягнення максимальної дози, яка становить 160 мг двічі на день. Пацієнтам слід застосовувати дозу 80 мг двічі на день через два тижні після початку лікування і максимальну дозу 160 мг двічі на добу – через три місяці, зважаючи на індивідуальну переносимість. У випадку симптоматичної гіпотензії або ниркової недостатності необхідно знизити дозу.

Валсартан можна застосовувати пацієнтам, які отримують інше медикаментозне лікування після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад, антикоагулянти, ацетилсаліцилову кислоту, бета-блокатори, статини і діуретики. Одночасне використання інгібіторів АПФ не рекомендується.

У пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі необхідно постійно контролювати функцію нирок.

Хронічна серцева недостатність.

Рекомендована стартова доза становить 40 мг двічі на добу. Дозу слід підвищити до 80 мг і 160 мг двічі на добу з не менш ніж двотижневими інтервалами до досягнення максимальної дози, враховуючи індивідуальну переносимість пацієнтами препарату. У випадку одночасного прийому слід зменшити дозу діуретика. Максимальна доза – 320 мг, за два прийоми.

Валсартан може використовуватись одночасно з іншими ліками, які застосовуються при серцевій недостатності. Проте супутнє використання інгібіторів АПФ або бета-блокаторів не рекомендується.

У пацієнтів із серцевою недостатністю потрібно постійно контролювати функцію нирок.

Препарат можна застосовувати разом із їжею, або без неї, запиваючи рідиною.

Порушення функції печінки та нирок.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну >10 мл/хв) немає необхідності в корекції дози. Для пацієнтів із пошкодженням функції печінки від легкого до середнього ступеня, без холестази, доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг.

Пацієнти літнього віку

Для старших і молодших пацієнтів можуть застосовуватися ті ж самі дози.

Побічна дія. Побічні ефекти, виявлені в клінічних дослідженнях у пацієнтів із серцевою недостатністю, з частотою більш ніж 1 % і ті, що виникають частіше по щодо валсартану, ніж до плацебо, наведено нижче.

Частота визначена як: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

Можливі такі небажані реакції:

- з боку кровоносної і лімфатичної системи: дуже рідко: тромбоцитопенія;
- з боку імунної системи: рідко: гіперчутливість, включаючи сироваткову хворобу;
- з боку метаболізму: нечасто: гіперкаліємія;
- з боку психічного стану: нечасто: депресія, безсоння;
- з боку нервової системи: часто: ортостатичне запаморочення, нечасті: втрата свідомості; рідко: запаморочення, невралгія; дуже рідко: головний біль;
- з боку органів зору: нечасто: кон'юнктивіт;
- з боку серцево-судинної системи: часто: ортостатична гіпотензія, нечасто: артеріальна гіпотензія; серцева недостатність; рідко: васкуліт; дуже рідко: кровотеча.

- з боку дихальної системи: нечасто: кашель, носові кровотечі;
- з боку шлунково-кишкового тракту: нечасто: діарея, біль у животі; дуже рідко: нудота;
- з боку шкіри: дуже рідко: ангіоневротичний набряк, висип, свербіж;
- з боку опорно-рухового апарату: нечасто: біль у спині, м'язові спазми, міалгія, артрит; дуже рідко: артралгія;
- з боку сечовивідної системи: дуже рідко: пошкодження функції нирок, гостра ниркова недостатність;
- інфекції: часто: вірусні інфекції; нечасті: інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт, синусит; дуже рідко: гастроентерит, риніт.
- інше: нечасто: слабкість, астенія.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної або будь-якої з допоміжних речовин. Тяжкі порушення функції печінки, міліарний цироз і холестаза. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну нижче 10 мл/хв). препарат протипоказаний пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Вагітність, період годування груддю.

Передозування.

Немає досвіду щодо передозування валсартаном. Головною ознакою передозування може бути артеріальна гіпотензія з запамороченням.

Лікування залежить від часу, що минув після прийому препарату і природи та тяжкості симптомів, проте стабілізація гемодинаміки найбільш важливо. Пацієнт повинен отримати достатню кількість активованого вугілля. При виникненні гіпотензії пацієнта слід перевести в горизонтальне положення і якомога швидше забезпечити введення сольових розчинів. Валсартан не виводиться шляхом діалізу через сильне зв'язування з білками плазми.

Особливості застосування.

Пацієнти, які мають втрату рідини або порушення натрієвого обміну.

У пацієнтів і зменшеним об'ємом циркулюючої крові та зниженим рівнем натрію, наприклад, у тих, що отримують високі дози діуретиків, після початку лікування валсартаном у поодиноких випадках може виникати симптоматична гіпотензія. Нестача натрію або об'єму крові повинна бути відкоригована до початку лікування валсартаном, наприклад, шляхом зниження дози діуретика.

Стеноз ниркової артерії.

У пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії і у пацієнтів з єдиною ниркою та стенозом ниркової артерії безпечність використання валсартану не доведено.

Короткочасне застосування валсартану у дванадцяти пацієнтів з вторинною реноваскулярною гіпертензією, внаслідок стенозу ниркової артерії, не призвело до будь-яких значимих змін ниркової гемодинаміки, сироваткового креатиніну або азоту сечовини крові (АСК, BUN). Проте як запобіжний захід рекомендовано спостереження. Адже інші препарати, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можуть підвищувати рівень азоту сечовини крові і сироваткового креатиніну у пацієнтів з стенозом ниркових артерій.

Трансплантація нирки.

Немає даних про безпечність застосування валсартану пацієнтами з нещодавно проведеною трансплантацією нирки.

Первинний гіперальдостеронізм.

Валсартан не слід застосовувати пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом, адже захворювання вражає ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Аортальний і мітральний стеноз, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і з іншими вазодилататорами, слід бути особливо уважним при застосуванні препарату для пацієнтів з аортальним і мітральним стенозом або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів з порушеною функцією нирок з кліренсом креатиніну більше 10 мл/хв в корекції дози немає потреби.

Порушення функції печінки.

Слід бути обережним при застосуванні валсартану пацієнтам з нехолестатичним пошкодженням печінки від легкого до середнього ступеня. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда.

Клінічні переваги одночасного використання каптоприлу і валсартану не підтверджено. Проте ризик побічних ефектів вищий порівняно з лікуванням препаратами окремо. Тому одночасне застосування даних препаратів не рекомендується.

Слід бути обережним, починаючи лікування пацієнтів з інфарктом міокарда. Оцінка пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі повинна завжди включати аналіз функції нирок.

Застосування валсартану пацієнтами з інфарктом міокарда часто супроводжується деяким зниженням артеріального тиску, але, немає потреби припиняти лікування через симптоматичну гіпотензію, що виникла після використання рекомендованих доз препарату.

Серцева недостатність.

Клінічні переваги потрійної комбінації інгібітора АПФ, бета-блокатора і валсартану не були підтверджені у пацієнтів із серцевою недостатністю. Дане поєднання препаратів може підвищувати ризик виникнення побічних ефектів і тому не показано.

Застосування валсартану для пацієнтів із серцевою недостатністю часто спричиняє зниження артеріального тиску, але, немає потреби в припиненні лікування через тривалу симптоматичну гіпотензію, що виникає після прийому рекомендованої дози препарату.

У пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, пов'язаною з дією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ супроводжувалось олігурією і/або прогресивним підвищенням азоту сечовини крові, в поодиноких випадках – гострою нирковою недостатністю. Через те що валсартан є антагоністом рецепторів ангіотензину II, він інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему і, таким чином, не можна виключити зв'язок між вживанням валсартану і порушенням функції нирок.

Не слід застосовувати даний препарат пацієнтам з рідкими вродженими, проблемами непереносимості галактози, недостатності лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Діти і підлітки до 18 років.

Безпечність й ефективність валсартану для дітей та підлітків не встановлені. *Вагітність та лактація.*

Блокатори ангіотензину II можуть викликати вади розвитку плода, дія яких подібна до дії інгібіторів АПФ на плід. Повідомлялось, що інгібітори АПФ спричинюють вади розвитку і смерть плода при застосуванні в другому і третьому триместрі вагітності. Валсартан не слід застосовувати вагітним жінкам. У випадку, якщо жінка завагітніла у період лікування, вживання валсартану слід припинити якнайшвидше.

Невідомо, чи валсартан виділяється з грудним молоком. Валсартан виділявся з молоком у щурів. Матерям у період годування груддю не слід застосовувати валсартан.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з технікою.

Дослідження щодо впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилися. Під час керування автомобілем і використання механізмів слід зважати на можливість виникнення запаморочення і сонливості.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Під час одночасного застосування калієвих добавок, калійзберігаючих діуретиків, сольових добавок, що містять калій, або інших лікарських препаратів, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин та ін.), слід бути обережними і часто вимірювати концентрації калію.

Не спостерігалось жодних взаємодій, що мали клінічну значимість, при використанні препаратів, які часто застосовуються для лікування пацієнтів з гіпертензією: циметидину, варфарину, фуросеміду, дигоксину, атенололу, індометацину, гідрохлортіазиду, амлодипіну і глібенкламіду.

Під час одночасного використання калієвих добавок, калійзберігаючих діуретиків, сольових добавок, що містять калій, або інших продуктів, що можуть підвищувати концентрацію калію (гепарин та інші) слід діяти з обережністю і часто проводити вимірювання концентрації калію в крові.

Інші антигіпертензивні агенти можуть підвищувати антигіпертензивні ефекти валсартану.

Під час одночасного використання інгібіторів АПФ було повідомлено про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові і токсичні ефекти. Досвід щодо одночасного застосування валсартану і літію відсутній. У випадку конкурентного використання рекомендується моніторинг концентрації літію у сироватці крові.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) у тому числі ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г на добу.

Тривале застосування НПЗЗ може зменшити антигіпертензивну дію антагоністів ангіотензину II. НПЗЗ та антагоністи ангіотензину II мають адитивний ефект на підвищення рівня сироваткового калію і можуть призвести до порушення функції нирок. Цей ефект зазвичай має оборотний характер. Рідко можливий розвиток гострої ниркової недостатності, зокрема у хворих з уже порушеною функцією нирок – зневоднених пацієнтів та осіб літнього віку.

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

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці!

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 30 таблеток в упаковці.

Виробник. Актавіс Лтд, Мальта.

Адреса. В16, Будинок Булебед Інд., м. Зейтун ZTN 08, Мальта.