

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от "___" _____ 20__ года
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Валсартан-Тева

Торговое название

Валсартан-Тева

Международное непатентованное название

Валсартан

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг, 80 мг, 160 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - валсартан 40 мг, 80 мг или 160 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (PH 101), повидон (К 30), натрия кроскармеллоза, силикатизированная целлюлоза микрокристаллическая (Prosolv[®] SMCC 90), магния стеарат, вода очищенная.

состав оболочки для дозировки 40 мг: Opadry II желтый 85F92613 - спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, железа оксид желтый (E 172).

состав оболочки для дозировки 80 мг: Opadry II розовый 85F94328 - спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, железа оксид красный (E 172).

состав оболочки для дозировки 160 мг: Opadry II желтый 85F92469 - спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальной формы, с риской (для дозировки 40 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, круглой формы, с риской (для дозировки 80 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой серо-оранжевого цвета, овальной формы, с риской (для дозировки 160 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин.

Ангиотензина II антагонисты. Валсартан

Код АТХ С09СА03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Препарат можно назначать вне зависимости от приема пищи. После приема препарата внутрь максимальная концентрация валсартана в плазме крови достигается через 2-4 часа. Всасывание валсартана происходит быстро, однако степень всасывания варьирует в широких пределах. Средняя величина абсолютной биодоступности препарата составляет 23%. Фармакокинетика валсартана имеет линейный характер. При приеме препарата один раз в день кумуляция незначительная. Концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин одинаковы. Валсартан в значительной степени (на 94-97%) связывается с белками сыворотки крови, преимущественно с альбумином. Количество валсартана, экскретирующего с желчью, составляет 83% (от величины принятой внутрь дозы). С мочой выводится около 13%, преимущественно в неизменном виде. Период полувыведения около 6 часов.

Коэффициент кумуляции составляет в среднем 1,7. Клиренс валсартана после приема внутрь составляет приблизительно 4,5 л/час. Начало гипотензивного действия отмечается в пределах 2 часов, максимум – в пределах 4-6 часов после приема внутрь.

У лиц с сердечной недостаточностью среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови и период полувыведения не отличаются от показателей у здоровых добровольцев. Возраст также не влияет на клиренс у пациентов с сердечной недостаточностью.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста. У некоторых больных пожилого возраста системное воздействие валсартана несколько более выражено, чем у больных молодого возраста, однако, это не имеет клинической значимости.

Больные с нарушением функции почек. Нет корреляции между функцией почек и системным воздействием валсартана. Поэтому у больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина > 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. На данный момент, нет опыта относительно безопасности применения препарата у пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин и у пациентов, которые проходят диализ, поэтому валсартан следует с осторожностью применять у таких категорий пациентов. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно.

Больные с нарушением функции печени. Около 70% от величины всосавшейся дозы препарата экскретируется с желчью, преимущественно в неизменном виде. Валсартан не подвергается значительной биотрансформации, поэтому системное воздействие валсартана не коррелирует со степенью нарушений функции печени. У больных с печеночной недостаточностью небилиарного происхождения и при отсутствии холестаза не требуется коррекции дозы валсартана. Показано, что у больных с билиарным циррозом печени или обструкцией желчновыводящих путей концентрация валсартана в плазме крови увеличивается примерно вдвое.

Применение препарата у детей с клиренсом креатинина <30 мл/мин и у детей, которые проходят диализ, не изучалось, поэтому валсартан не рекомендуется данной группе пациентов. Для детей с клиренсом креатинина > 30 мл/мин коррекция дозы не требуется, но следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в плазме крови.

Фармакодинамика

Валсартан-Тева является активным специфическим антагонистом АТ₁-подтипа (рецепторы ангиотензина 1 подтипа) рецепторов ангиотензина II, предназначенным для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа АТ₁, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II в плазме крови после блокады АТ₁ рецепторов валсартаном могут стимулировать неблокированный АТ₂ рецептор, который уравнивает эффект АТ₁ рецептора. Выраженной агонистической активности в отношении рецепторов подтипа АТ₁ валсартан не проявляет. Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ₁ примерно в 20000 раз выше, чем к рецепторам подтипа АТ₂. Валсартан не ингибирует ангиотензин превращающий фермент (АПФ), что превращает ангиотензин I в ангиотензин II и катализирует распад брадикинина. Антагонисты ангиотензина II не вызывают кашля, поскольку не влияют на АПФ и не усиливают продукцию брадикинина. Применение препарата у пациентов с гипертензией приводит к снижению артериального давления без влияния на частоту пульса.

Внезапное прекращение приема препарата не сопровождается развитием синдрома «отмены».

Показания к применению

- артериальная гипертензия у взрослых и детей в возрасте 6-18 лет
- сердечная недостаточность в составе комплексной терапии совместно с диуретиками, препаратами наперстянки, а также другими ингибиторами АПФ или бета-адрено-блокаторами, или когда не может быть использована терапия ингибиторами АПФ
- постинфарктное состояние, лечение клинически стабильных взрослых пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка после недавнего (12 часов- 10 дней) инфаркта миокарда

Способ применения и дозы

Валсартан-Тева можно применять независимо от приема пищи и следует запивать достаточным количеством воды.

При артериальной гипертензии

Рекомендуемая начальная доза препарата Валсартан-Тева составляет 80 мг в сутки. Антигипертензивный эффект достигается в течение 2 недель, а максимальный эффект - в течение 4 недель. У некоторых пациентов с неадекватно контролируемым артериальным давлением дозу повышают до 320 мг или дополнительно назначают диуретики.

Валсартан-Тева может назначаться также совместно с другими антигипертензивными средствами.

Применение у детей 6-18 лет при артериальной гипертензии

Начальная доза – 40 мг один раз в сутки для детей весом менее 35 кг и 80 мг один раз в день для детей весом более 35 кг. Максимальная доза для детей указана в таблице ниже.

Вес	Максимальная доза
≥ 18 кг до < 35 кг	80 мг
≥ 35 кг до < 80 кг	160 мг
≥ 80 кг до < 160 кг	320 мг

Применение более высоких доз препарата не рекомендуется, поскольку исследования применения более высоких доз для данной группы пациентов не проводились.

Сердечная недостаточность и постинфарктное состояние у детей

Препарат не рекомендован для лечения сердечной недостаточности или при недавно перенесенном инфаркте у детей и подростков до 18 лет ввиду отсутствия данных по безопасности и эффективности.

При сердечной недостаточности

Рекомендуемая начальная доза препарата Валсартан-Тева составляет 40 мг два раза в сутки ежедневно. Дозу постепенно повышают до 80 мг или 160 мг 2 раза в сутки, т.е. до максимальной, хорошо переносимой дозы. Следует принять решение о снижении сопутствующих диуретиков. Максимальная суточная доза Валсартан-Тева составляет 320 мг, принятая в несколько приемов.

Валсартан-Тева можно принимать в комбинации с другими препаратами для лечения сердечной недостаточности, однако, не рекомендуется тройная комбинация ингибиторов АПФ, бета-адрено-блокаторов и валсартана.

Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью всегда должна включать оценку функции почек.

При постинфарктном состоянии

Лечение может быть начато уже через 12 часов после инфаркта миокарда. После начальной дозы 20 мг 2 раза в сутки, дозу валсартана необходимо увеличивать методом «титрования» до 40 мг, 80 мг и 160 мг 2 раза в сутки на протяжении последующих нескольких недель. Для получения начальной дозы таблетка 40 мг делится пополам.

Максимальная суточная доза - 160 мг два раза в сутки. Повышение дозы до 80 мг два раза в сутки следует осуществлять не раньше 2-х недель после начала лечения. Максимальная доза должна быть достигнута на протяжении

трех месяцев, исходя из переносимости пациентом препарата Валсартан-Тева в период титрования дозы. Если возникает симптоматическая гипотензия или почечная дисфункция, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Препарат можно назначать пациентам, принимающим другие лекарственные средства после перенесенного инфаркта миокарда, такие как тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адрено-блокаторы, статины и диуретики. Не рекомендуется комбинация с ингибиторами АПФ.

Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью всегда должна включать оценку функции почек.

ПРИМЕЧАНИЕ относительно всех показаний: пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина > 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и умеренной формы и без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью валсартан противопоказан.

Побочные действия

У больных с артериальной гипертензией

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- головокружение
- кашель
- боль в животе
- повышенная утомляемость

Неизвестно (частоту невозможно определить)

- снижение уровня гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения
- реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь
- повышение калия в сыворотке крови, гипонатриемия
- васкулит
- повышение показателей функции печени, включая повышение общего билирубина в плазме крови
- отек Квинке, сыпь, зуд, булезный дерматит
- миалгия
- почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в плазме крови

У больных с сердечной недостаточностью и постинфарктным состоянием

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головокружение, постуральное головокружение
- гипотензия, ортостатическая гипотензия
- почечная недостаточность, нарушение функции почек

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- гиперкалиемия
- обморок, головная боль
- вестибулярное головокружение
- сердечная недостаточность
- кашель
- тошнота, диарея

- ангионевротический отек
- острая почечная недостаточность, увеличение уровня креатинина в плазме крови
- астения, утомляемость

Неизвестно (частоту невозможно определить)

- тромбоцитопения
- реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь
- повышение калия в сыворотке крови, гипонатриемия
- васкулит
- повышение показателей функции печени
- сыпь, зуд, буллезный дерматит
- миалгия
- повышение уровня азота, мочевины

Противопоказания

- повышенная чувствительность к валсартану или любому из компонентов препарата
- тяжелая печеночная недостаточность, билиарный цирроз и холестаза
- одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
- беременность и период лактации
- детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном

Одновременное применение ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, с другими препаратами, действующими на РАС, связано с увеличением частоты гипотензии, гиперкалиемии, и изменением функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется контроль артериального давления, функции почек и электролитов у больных, принимающих препарат Валсартан-Тева и другие препараты, которые влияют на РАС.

Необходимо избегать комбинированного применения ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая препарат Валсартан-Тева, или АПФ с алискиреном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин).

Комбинированная терапия с применением антагонистов рецепторов ангиотензина, включая препарат Валсартан-Тева, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказана пациентам с сахарным диабетом 2 типа.

Калий

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена, амилорида), препаратов калия, солей, содержащих калий, или других препаратов, повышающих уровень калия (гепарин и т.д.), может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови, а у пациентов с сердечной недостаточностью к увеличению креатинина в сыворотке. Если такое комбинированное лечение признано

необходимым, то рекомендуется контролировать уровень сывороточного калия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II с НПВП может возникнуть ослабление антигипертензивного эффекта. Кроме того, одновременное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек у пациентов в пожилом возрасте, с уменьшением объема межклеточной жидкости (включая пациентов, проходящих терапию при помощи диуретиков), или с нарушением функции почек. Поэтому в начале лечения или при модификации терапии рекомендован контроль функции почек у пациентов с комбинированной терапией валсартаном и НПВП.

Транспортеры

Результаты исследования *in vitro* ткани печени человека свидетельствуют о том, что валсартан является субстратом транспортера печеночного захвата OATP1B1 и субстратом транспортера печеночного оттока MRP2. Одновременное назначение ингибиторов транспортера захвата (например, рифампицин, циклоспорин) или транспортера оттока (например, ритонавир) могут увеличить системное воздействие валсартана.

Препараты лития

Было зарегистрировано обратимое повышение сывороточной концентрации лития и токсичности во время совместного применения препаратов лития и ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензин II рецепторов в том числе и валсартана. В связи с этим рекомендуется тщательный мониторинг уровня сывороточного лития во время совместного их применения. Риск токсичности препаратов лития может быть также повышен при совместном применении мочегонных средств и валсартана.

Другие препараты

В исследованиях не наблюдалось клинически значимых взаимодействий валсартана с любым из следующих веществ: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Поскольку валсартан не подвергается существенному метаболизму, для него маловероятны клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами на уровне метаболизма, которые являются следствием индукции или ингибирования системы цитохрома P450. Несмотря на то, что валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови, не было выявлено какого-либо взаимодействия на данном уровне с целым рядом молекул, имеющих такое же высокое связывание с белками плазмы, например, диклофенаком, фуросемидом и варфарином.

Применение у детей

Рекомендуется соблюдать осторожность при комбинированном применении валсартана и других средств, ингибирующих РААС, способных повысить уровень сывороточного калия у детей и подростков с артериальной гипертензией при общих сопутствующих почечных нарушениях.

Необходимо тщательно контролировать функцию почек и сывороточный уровень калия в данном контингенте.

Особые указания

Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови (ОЦК). У больных с выраженным дефицитом в организме натрия и/или ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения препаратом Валсартан-Тева может возникать симптоматическая гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или объема циркулирующей крови, например, путем уменьшения дозы диуретика.

В случае развития гипотензии, пациента следует уложить и, при необходимости, провести внутривенную инфузию изотонического раствора натрия хлорида. После того, как артериальное давление стабилизируется, лечение препаратом можно продолжать.

Стеноз почечной артерии. Для пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом единственной почки безопасность применения валсартана не установлена. Учитывая, что лекарственные средства, влияющие на РААС, могут вызвать повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови у больных с двусторонним или односторонним стенозом почечной артерии, в качестве меры предосторожности рекомендуется систематический контроль этих показателей.

Нарушение функции почек. При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин) и пациентам, которые проходят диализ рекомендуется соблюдать осторожность.

Трансплантация почки. Нет опыта безопасного применения валсартана у пациентов, которым недавно была проведена трансплантация почки.

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, и ингибиторов АПФ вместе с алискиреном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин).

Нарушение функции печени. Валсартан-Тева выводится главным образом в неизменном виде с желчью, и у больных с обструкцией желчевыводящих путей клиренс препарата снижен. При назначении препарата больным с обструкцией желчевыводящих путей следует соблюдать особую осторожность.

Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Следует соблюдать особую осторожность при назначении ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая Валсартан-Тева, как и других сосудорасширяющих препаратов, пациентам со стенозом аорты или митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Сердечная недостаточность/Постинфарктное состояние. У больных с сердечной недостаточностью или постинфарктным состоянием, которые принимают Валсартан-Тева в обычных дозах, отмечается незначительное снижение АД, но прекращение терапии из-за длительной симптоматической

терапии, как правило, не требуется при условии соблюдения надлежащего дозирования. Таким больным, следует соблюдать осторожность.

Не рекомендуется применение тройной комбинации ингибиторов АПФ, бета-адрено-блокаторов и валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью. Валсартан-Тева может применяться у пациентов, лечившихся другими препаратами, применяемыми после инфаркта миокарда, например, тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой, бета-адрено-блокаторами и статинами.

Не рекомендуется комбинация препарата Валсартан-Тева с ингибиторами АПФ у пациентов после инфаркта миокарда и у пациентов с диабетической нефропатией.

Вследствие ингибирования РААС у чувствительных пациентов возможны изменения функции почек. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек зависит от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензиновых рецепторов может сопровождаться олигурией и/или нарастанием азотемии и (редко) острой почечной недостаточностью и/или смертельным исходом. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или постинфарктным состоянием всегда должна включать оценку состояния почечной функции.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Необходимо соблюдать особую осторожность при одновременном применении ингибиторов рецепторов ангиотензина, включая Валсартан-Тева, с другими препаратами, блокирующими РАС, такими как ингибиторы АПФ. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не должны получать терапию валсартаном, поскольку основное заболевание влияет на РАС.

Ангионевротический отек

Имеются сообщения об ангионевротическом отеке, включающем отек гортани и голосовой щели, приводящих к обструкции дыхательных путей и/или к отеку лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, принимающих валсартан. У некоторых из этих пациентов имеется указание в анамнезе на развитие ангионевротического отека к другим препаратам, в том числе к ингибиторам АПФ. Препарат Валсартан-Тева, следует немедленно отменить у пациентов, у которых развивается ангионевротический отек, и не следует назначать препарат повторно.

Применение у детей с нарушенной функцией почек. Валсартан-Тева не рекомендуется применять у детей с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и детей находящихся на диализе. Коррекции дозы не требуется у детей с клиренсом креатинина > 30 мл/мин. В период терапии препаратом необходимо проводить мониторинг функции почек и уровень калия в плазме крови. Данное условие в частности применимо, когда валсартан назначается при наличии других состояний (например, лихорадка, гипогидратация), способных нарушить функцию почек.

Применение у детей с нарушенной функцией печени. Клинический опыт применения валсартана у детей с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести ограничен. При назначении препарата данной группе пациентов следует соблюдать особую осторожность и не превышать дозу препарата 80 мг.

Беременность. Применение рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности индуцирует развитие фетотоксичности (ослабление функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Пациентам, планирующим беременность, стоит пересмотреть антигипертензивную терапию, если они уже принимают блокаторы рецепторов ангиотензина II, с заменой на альтернативную терапию. При наступлении беременности следует прекратить прием блокаторов рецепторов ангиотензина II с назначением альтернативной терапии. Назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II во время беременности противопоказано.

Период лактации. В связи с отсутствием информации о применении валсартана в период лактации применение препарата не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

При назначении препарата Валсартан-Тева, также как и других антигипертензивных средств, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении потенциально опасными механизмами вследствие возможного возникновения головокружения или слабости.

Передозировка

Симптомы: выраженная гипотензия, которая может привести к угнетению сознания, коллапсу и/или шоку.

Лечение: зависит от времени применения, типа и тяжести симптомов. Следует провести промывание желудка. При артериальной гипотензии – пациента следует уложить и провести коррекцию объема крови.

Маловероятно, что валсартан можно вывести из организма при помощи гемодиализа.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной, полиэтилена, пленки поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Tevapharm India Private Limited, Гоа, Индия

Владелец регистрационного удостоверения

«Teva Pharmaceutical Industries Limited», Израиль

Упаковщик

Teva Pharmaceutical Works Private Ltd., Венгрия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

ТОО «ратиофарм Казахстан»

г.Алматы, пр. Аль-Фараби 19,

БЦ «Нурлы- Тау» блок 1Б, оф.№ 603

Телефон, факс: (727) 311-09-15; 311-07-34

E-mail: Safety.Kazakhstan@tevapharm.com

Адрес организации, на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050000 Республика Казахстан

г.Алматы, пр. Аль-Фараби 19,

БЦ «Нурлы- Тау» блок 1Б, оф.№ 603

Тел, факс: (727) 311 07 08

E-mail: Dina.Baimakova@tevapharm.com