

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.01.2017 № 33**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/6227/01/01**  
**№ UA/6227/01/02**  
**№ UA/6227/01/03**  
**№ UA/6227/01/04**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
*21.06.2013 № 1195*

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Вальсакор®**  
**(Valsacor®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг, або 160 мг, або 320 мг валсартану;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 4000, заліза оксид жовтий (E 172) – наявний у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 40 мг, 160 мг та 320 мг, заліза оксид червоний (E 172) – наявний у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 80 мг, 160 мг та 320 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 40 мг: жовто-коричневі, круглі, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

таблетки по 80 мг: рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

таблетки по 160 мг: жовто-коричневі, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку;

таблетки по 320 мг: світло-коричневі, капсулоподібні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II.

Код АТХ С09С А03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ<sub>1</sub>, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II у плазмі крові після блокади валсартаном рецепторів АТ<sub>1</sub> можуть стимулювати незаблоковані рецептори АТ<sub>2</sub>, що регулюють дію рецепторів АТ<sub>1</sub>. Валсартан не проявляє будь-якої агоністичної активності відносно рецепторів АТ<sub>1</sub> і має значно більшу спорідненість (приблизно у 20000 разів) до рецепторів АТ<sub>1</sub>, ніж до рецепторів АТ<sub>2</sub>. Невідомо, чи зв'язується валсартан з іншими гормональними рецепторами, чи блокує їх або іонні канали, важливі для регуляції серцево-судинної системи.

узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*[Handwritten signatures]*

Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукування брадикініну та субстанції P.

Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів гіпотензивна дія розвивається протягом 2 годин після одноразового перорального застосування, а максимальний ефект з боку артеріального тиску досягається протягом 4-6 годин. Гіпотензивний ефект триває більше 24 годин після прийому дози. Під час повторного застосування максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4 тижні та зберігається протягом усього періоду тривалого лікування. При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом досягається додаткове зниження артеріального тиску.

Різде припинення прийому валсартану не призводить до раптового підвищення артеріального тиску та інших небажаних клінічних явищ у пацієнтів.

При тривалому застосуванні 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.

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 до зменшення ознак і симптомів серцевої недостатності та покращення якості життя порівняно з плацебо.

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, що призводять до летального наслідку.

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) досліджували застосування комбінації інгібіторів АПФ з блокаторами рецепторів ангіотензину II.

ONTARGET було дослідженням, проведеним за участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або цукровим діабетом 2 типу, що супроводжувалося ознаками ураження кінцевих органів. VA NEPHRON-D було дослідженням за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали значного сприятливого впливу на ниркові та/або серцево-судинні результати та смертність, хоча спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. Враховуючи їх подібні фармакодинамічні властивості, ці результати також стосуються інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Тому інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints Endpoints) було дослідженням, призначеним для перевірки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та хронічним діабетом. захворювання нирок, серцево-судинні захворювання або обидва. Дослідження було припинено достроково через підвищений ризик несприятливих результатів. Серцево-судинні випадки та інсульт були частішими в групі аліскірену, ніж у групі плацебо, а побічні явища та серйозні побічні явища, що представляють інтерес (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та дисфункція нирок), частіше повідомлялися в групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

#### *Діти*

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

*Handwritten signatures and initials.*

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 (низькі, середні та високі дози), пацієнти з масою тіла  $\geq$  35 кг отримували 20, 80 і 160 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози). У 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 вихідного рівня відповідно.

У другому клінічному дослідженні за участю 300 педіатричних пацієнтів віком від 6 до 18 років з артеріальною гіпертензією пацієнти були рандомізовані для прийому валсартану або еналаприлу в таблетках протягом 12 тижнів. Діти з масою тіла від  $\geq$  18 кг до < 35 кг отримували валсартан 80 мг або еналаприл 10 мг; особи з масою тіла від  $\geq$  35 кг до < 80 кг отримували валсартан 160 мг або еналаприл 20 мг; особи з масою тіла  $\geq$  80 кг отримували валсартан 320 мг або еналаприл 40 мг. Зниження систолічного артеріального тиску було порівнянним у пацієнтів, які отримували валсартан (15 мм рт. ст.) та еналаприл (14 мм рт. ст.) (рівень  $p < 0,0001$ ). Послідовні результати спостерігалися для діастолічного артеріального тиску зі зниженням на 9,1 мм рт.ст. і 8,5 мм рт.ст. при застосуванні валсартану та еналаприлу відповідно.

У третьому відкритому клінічному дослідженні за участю 150 дітей віком від 6 до 17 років з гіпертензією відповідні пацієнти (систолічний АТ  $\geq$  95-го перцентиля для віку, статі та зросту) отримували валсартан протягом 18 місяців для оцінки безпеки та переносимості. Зі 150 пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, 41 пацієнт також отримував супутнє антигіпертензивне лікування. Пацієнтам призначали початкову та підтримуючу дози відповідно до їх вагових категорій. Пацієнти з масою тіла від > 18 до < 35 кг, від  $\geq$  35 до < 80 кг і від  $\geq$  80 до < 160 кг отримували 40 мг, 80 мг і 160 мг, а дози титрували до 80 мг, 160 мг і 320 мг відповідно через один тиждень. Половина залучених пацієнтів (50,0%,  $n=75$ ) мали ХХН, при цьому 29,3% (44) пацієнтів мали ХХН 2 стадії (ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або 3 стадії (ШКФ 30–59 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>). Середнє зниження систолічного артеріального тиску становило 14,9 мм рт. ст. у всіх пацієнтів (вихідний рівень 133,5 мм рт. ст.), 18,4 мм рт. ст. у пацієнтів із ХХН (вихідний рівень 131,9 мм рт. ст.) і 11,5 мм рт. ст. у пацієнтів без ХХН (вихідний рівень 135,1 мм рт. ст.). Відсоток пацієнтів, які досягли загального контролю АТ (як систолічний, так і діастолічний АТ < 95-го перцентиля), був дещо вищим у групі ХХН (79,5%) порівняно з групою без ХХН (72,2%).

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Після перорального застосування препарату пікові концентрації валсартану у плазмі крові досягаються за 2-4 години, у вигляді розчину – через 1-2 години. Середня абсолютна біодоступність таблеток та розчину препарату становить 23 % і 39 % відповідно. Прийом їжі знижує експозицію до валсартану приблизно на 40 % та пікові концентрації у плазмі крові приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрації валсартану у плазмі крові є аналогічними що у стані натще, що у стані ситості. Однак таке зниження експозиції не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, і тому валсартан можна застосовувати або під час прийому їжі, або між прийомами.

##### *Розподіл*

Об'єм розподілу валсартану у стабільному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється у тканини екстенсивно. Валсартан добре зв'язується з білками сироватки крові (94-97 %), здебільшого з альбуміном.

##### *Біотрансформація*

Валсартан не біотрансформується у великому об'ємі, оскільки лише близько 20 % дози відновлюється у формі метаболітів. Гідроксиметаболіт був визначений у плазмі крові у малій концентрації (менш 10 % АUC валсартану). Даний метаболіт є фармакологічно неактивним.

##### *Виведення*

Валсартан показує мультиекспоненціальну кінетику розпаду ( $t_{1/2\alpha} < 1$  години та  $t_{1/2\beta}$  приблизно 9 годин). Валсартан головним чином виводиться через жовчовивідні шляхи з фекаліями (близько 83 % дози) та через нирки з сечею (близько 13 % дози), здебільшого у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану з плазми крові становить приблизно 2 л/годину, а його кліренс із нирок становить 0,62 л/годину (близько 30 % загального кліренсу).  
B. Meel [signature]

напіввиведення валсартану становить 6 годин.

*Пацієнти із серцевою недостатністю (тільки 40 мг, 80 мг та 160 мг)*

Середній час досягнення найвищої концентрації і період напіввиведення валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю і здорових добровольців однакові. Величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) і максимальної концентрації валсартану збільшуються лінійно і майже пропорційно до підвищення дози вище клінічного діапазону (40-160 мг 2 рази на добу). Коефіцієнт кумуляції становить у середньому 1,7. Кліренс валсартану після прийому внутрішньо становить приблизно 4,5 л/годину. Вік не впливає на кліренс препарату у пацієнтів із серцевою недостатністю.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Хворі літнього віку*

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

##### *Хворі з порушенням функції нирок*

Не було виявлено кореляції між функцією нирок і системним впливом валсартану. Тому хворим з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. На даний момент немає досвіду щодо безпеки застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, які проходять діаліз, тому валсартан слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, і його виведення при гемодіалізі мало ймовірно.

##### *Хворі з порушенням функції печінки*

Приблизно 70 % від величини 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 хворим із печінковою недостатністю небіліарного походження і при відсутності холестазу корекція дози валсартану не потрібна. Було показано, що у хворих із біліарним цирозом печінки або обструкцією жовчिवивідних шляхів AUC валсартану збільшується приблизно вдвічі.

##### *Діти з порушенням функції нирок*

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

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

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

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 років до 18 років.

*Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг).*

Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 років до 18 років.

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

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

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

Лікування дорослих пацієнтів з симптоматичною серцевою недостатністю, коли інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) не переносяться, або пацієнтів із непереносимістю бета-блокаторів як доповнення до терапії інгібіторами АПФ, коли антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів не можна застосовувати (див. розділи «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»)..

##### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки та холестази; вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»); одночасне

застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи (РАС) препаратами груп АРА, ІАПФ або аліскіреном***

Дані клінічних досліджень показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більшою частотою побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням одного препарату, що діє на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Не рекомендується супутнє застосування

#### ***Літій***

Під час супутнього прийому інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, у тому числі валсартану з літієм повідомлялося про оборотне підвищення концентрацій літію у сироватці крові та токсичність. Якщо доведена необхідність застосування комбінації, рекомендується проведення ретельного моніторингу рівня літію у сироватці крові. Якщо також використовується діуретик, ризик токсичності літію може ще більше підвищитися.

#### ***Калій***

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

За необхідності застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові.

#### ***Застереження при супутньому застосуванні***

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

При прийомі антагоністів ангіотензину II супутньо з НПЗП можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Більше того, супутній прийом антагоністів ангіотензину II та НПЗП може призвести до погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендується моніторинг функції нирок на початку лікування, а також адекватне забезпечення пацієнта рідиною.

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

#### ***Інші***

Не було виявлено взаємодії валсартану з будь-якою з таких речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

#### ***Діти***

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

### ***Особливості застосування.***

#### ***Гіперкаліємія***

Супутній прийом з добавками калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими препаратами, що можуть збільшити рівні калію (гепарин тощо), не рекомендується. У разі необхідності слід проводити моніторинг рівнів калію.

#### ***Порушення функції нирок***

реєстраційного досьє

М.М.М. О.О.О. 5

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 10 мл/хв). На даний час немає досвіду безпечного застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, які проходять діаліз, тому валсартан слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам.

#### *Порушення функції печінки*

Пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції печінки без холестазу валсартан слід призначати з обережністю.

#### *Пацієнти з дисбалансом натрію та/або об'єму циркулюючої крові*

Для пацієнтів із тяжким дисбалансом натрію та об'єму циркулюючої крові (наприклад, у тих хто отримує високі дози діуретиків) в окремих випадках після початку терапії валсартаном може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Дисбаланс натрію та/або об'єму циркулюючої крові слід відкоригувати перед початком лікування валсартаном, наприклад, шляхом зниження дози діуретика.

#### *Стеноз ниркових артерій*

У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом єдиної нирки безпеку застосування валсартану не встановлено. Короточасне застосування валсартану у пацієнтів із вазоренальною гіпертензією, що є вторинною внаслідок одностороннього стенозу ниркової артерії, не спричиняє ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки або азоту сечовини крові. Оскільки інші препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), можуть підвищувати рівень сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові у пацієнтів з одностороннім стенозом ниркових артерій, як захід безпеки рекомендується моніторинг функції нирок при лікуванні валсартаном.

#### *Трансплантація нирки*

Наразі немає досвіду безпечного застосування валсартану пацієнтам, яким нещодавно була проведена трансплантація нирки.

#### *Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом не слід застосовувати валсартан, 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 протипоказані 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 (тільки 40 мг, 80 мг та 160 мг)*

Комбінація каптоприлу та валсартану не показала додаткового клінічного ефекту, натомість ризик розвитку небажаних реакцій збільшився порівняно з лікуванням відповідними препаратами. Таким чином, не рекомендується прийом комбінації валсартану та інгібітору АПФ. Слід з обережністю починати терапію пацієнтам, які перенесли інфаркт міокарда. Обстеження функції нирок слід включити до обстеження пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда. Застосування валсартану пацієнтам після перенесеного інфаркту міокарда часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, але припинення терапії через тривалу симптоматичну гіпотензію, як правило, не потрібне за умови дотримання наданих інструкцій щодо дозування.

#### *Серцева недостатність (тільки 40 мг, 80 мг та 160 мг)*

Ризик побічних реакцій, особливо артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), може підвищуватися, коли валсартан застосовують у комбінації з інгібітором АПФ. У пацієнтів із серцевою недостатністю потрібна комбінація інгібітору АПФ, β-блокатора та валсартану не показала жодної клінічної переваги. Ця комбінація, очевидно, підвищує ризик появи побічних явищ, і тому вона не рекомендується. Потрібна комбінація інгібітора АПФ, антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів і валсартану також не рекомендована. Застосування цих комбінацій повинно проходити під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та

*Handwritten signatures and initials.*

артеріального тиску.

Слід з обережністю розпочинати терапію пацієнтів із серцевою недостатністю. Обстеження пацієнтів з серцевою недостатністю завжди повинно включати обстеження функції нирок.

Застосування валсартану пацієнтам із серцевою недостатністю часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, але припинення терапії через тривалу симптоматичну гіпотензію, як правило, не потрібне за умови дотримання наданих інструкцій щодо дозування.

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад, у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту також було пов'язано з олігурією та/або прогресивною азотемією та у рідкісних випадках – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключати, що застосування валсартану може асоціюватися з порушенням функції нирок.

#### *Ангіоневротичний набряк в анамнезі*

Про виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряк обличчя, губ, глотки та/або язика) повідомлялось у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі і при застосуванні інгібіторів АПФ. При розвитку набряку Квінке лікування препаратом слід негайно припинити. Його повторне застосування протипоказане. (див. розділ «Побічні дії»).

#### *Інші стани при стимуляції ренін-ангіотензинової системи (таблетки 320 мг)*

У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад, у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту також було пов'язано з олігурією та/або прогресивною азотемією та у рідкісних випадках – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключати, що застосування валсартану може асоціюватися з порушенням функції нирок.

#### *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Є дані про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

Якщо терапія подвійною блокадою вважається абсолютно необхідною, її слід проводити лише під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

#### *Фертильність*

При пероральному застосуванні у дозі менше 200 мг/кг/добу валсартан не виявляв побічних дій на репродуктивну функцію щурів жіночої та чоловічої статі. Ця доза є у 6 разів вищою максимальної рекомендованої дози для людей на мг/м<sup>2</sup> (розрахунки вважаються при пероральному застосуванні 320 мг/добу та при масі тіла пацієнта 60 кг).

#### *Особливі застереження щодо неактивних компонентів*

Вальсакор® містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним порушенням всмоктування не можна застосовувати цей лікарський засіб.

#### *Діти*

##### *Порушення функції нирок*

Застосування препарату дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не досліджене, тому валсартан не рекомендується застосовувати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові під час лікування валсартаном. Це стосується, зокрема, випадків, коли валсартан застосовують при наявності інших обставин (висока температура, дегідратація), що, ймовірно, порушують функцію нирок.

##### *Порушення функції печінки*

Як і дорослим, Вальсакор® протипоказаний дітям із тяжкою печінковою недостатністю,

Узгоджено з матеріалом  
реєстраційного досьє

*[Handwritten signatures]*

біліарним цирозом та пацієнтам з холестазом. Клінічний досвід застосування Вальсакору® дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості обмежений. Доза валсартану для таких пацієнтів не повинна перевищувати 80 мг.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

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

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, проте незначне збільшення ризику не може бути виключене. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При підтвердженні вагітності прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II необхідно негайно припинити, та, якщо необхідно, слід розпочати альтернативну терапію.

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

Якщо застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II відбулося з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового обстеження функції нирок і стану кісток черепа. Стан немовлят, матері яких застосовували антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід ретельно перевіряти щодо розвитку виникнення артеріальної гіпотензії.

#### Період годування груддю

Через відсутність будь-якої інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю прийом валсартану не рекомендується. Бажано застосовувати альтернативні препарати з кращими встановленими профілями безпеки у період годування груддю, особливо при годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

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

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

#### *Спосіб застосування та дози.*

##### Спосіб застосування

Вальсакор® приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи водою.

##### Дозування

Артеріальна гіпертензія у дорослих (таблетки 80 мг, 160 мг та 320 мг)

Рекомендована початкова доза Вальсакору® становить 80 мг 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект досягається через 2 тижні, а максимальний гіпотензивний ефект – через 4 тижні лікування. Пацієнтам, у яких не досягається адекватне зниження артеріального тиску, добову дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг.

Вальсакор® також можна застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами. Сумісне застосування з такими діуретиками як гідрохлоротіазид зменшить артеріальний тиск ще більше у таких пацієнтів.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда (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 20 мг 2 рази на добу дозу валсартану слід підвищувати шляхом титрування до 40 мг, 80 мг та 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів. Початкову дозу застосовують у формі таблетки по 40 мг, яку можна поділити на рівні половини.

Максимальна доза становить 160 мг 2 рази на добу. Загалом рекомендується, щоб рівень

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Handwritten signature*

дозування 80 мг 2 рази на добу був досягнутий через 2 тижні після початку лікування, а максимальна доза 160 мг 2 рази на добу через 3 місяці, залежно від переносимості пацієнтом лікування. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії або порушення функції нирок слід розглянути зниження дози.

Валсартан можна призначати пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад тромболітики, ацетилсаліцилову кислоту, бета-блокатори, статини та діуретики. Не рекомендується комбінація з інгібіторами АПФ.

Обстеження пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда завжди повинно включати обстеження функції нирок.

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

Рекомендована початкова доза Вальсакору® становить 40 мг 2 рази на добу. Цю дозу поступово слід збільшувати до 80 мг та до 160 мг 2 рази на добу з інтервалом щонайменше 2 тижні і до найвищої дози, яку переносить пацієнт. Слід прийняти рішення про зниження дози супутніх діуретиків. Максимальна добова доза, що вводилась під час клінічних досліджень, становить 320 мг у розподілених дозах.

Валсартан можна вводити з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності. Однак не рекомендується потрійна комбінація інгібітору АПФ, β-блокатора та валсартану.

Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди повинно включати обстеження функції нирок.

Додаткова інформація про особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку жодного коригування дози не потрібно.

Порушення функції нирок

Жодного коригування дози не потрібно для пацієнтів із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг. Валсартан протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки, біліарним цирозом та пацієнтам із холестазом.

Діти

Артеріальна гіпертензія у дітей віком від 6 років до 18 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 та переносимості. Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, приведені в таблиці нижче. Дози, вищі від зазначених, не досліджували, тому не рекомендуються.

Таблиця 1

Маса тіла	Максимальна доза Вальсакору®, досліджена у ході 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 дітям віком від 6 років до 18 років з нирковою недостатністю

Застосування дітям з 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 на рівні калію у сироватці крові.

Застосування дітям від 6 років до 18 років із печінковою недостатністю

Як і дорослим, Вальсакор® протипоказаний дітям з тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам з холестазом. Клінічний досвід застосування Вальсакору® дітям з печінковою недостатністю легкого та помірного ступені тяжкості обмежений. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг у таких пацієнтів.

Діти.

Валсартан застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 років. Безпека

Узгоджено з матеріалом  
реєстраційного дос'є

та ефективність застосування Вальсакору® 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 застосування.

### ***Передозування.***

#### Симптоми

Передозування валсартаном може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що може призвести до пригнічення свідомості, судинного колапсу та/або шоку.

#### Лікування

Терапевтичні заходи залежать від часу прийому та типу і тяжкості симптомів. Найважливішим є стабілізація стану кровообігу. При артеріальній гіпотензії пацієнта слід розмістити у положення лежачи та провести коригування об'єму крові.

Малоймовірно, що препарат можна вивести за допомогою гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

У дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією загальна частота побічних реакцій знаходиться відповідно до фармакології валсартану. Виявилось, що частота виникнення побічних реакцій не пов'язана з дозою або тривалістю лікування та не залежить від статі, віку або раси.

Побічні реакції згруповані за класами систем органів відповідно до частоти їх виникнення: 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 ( $< 1/10000$ ), невідомо (частоту неможливо оцінити за наявними даними).. У кожній групі за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення їх проявів.

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

#### Артеріальна гіпертензія

##### *З боку кровотворної та лімфатичної системи*

Невідомо: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія.

##### *З боку імунної системи*

Невідомо: підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію.

##### *З боку метаболізму та травлення*

Невідомо: підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія.

##### *З боку органів слуху та лабіринту*

Нечасто: вертиго.

##### *З боку судин*

Невідомо: васкуліт.

##### *З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння*

Нечасто: кашель.

##### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто: абдомінальний біль.

##### *З боку печінки та жовчовивідних шляхів*

Невідомо: підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові.

##### *З боку шкіри та підшкірних тканин*

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж.

Невідомо: бульозний дерматит.

##### *З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини*

Невідомо: міалгія.

##### *З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Невідомо: ниркова недостатність та порушення функції нирок, підвищення креатиніну у сироватці крові.

##### *Загальні порушення*

Нечасто: підвищена втомлюваність.

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

реєстраційного досьє

## Діти

### Артеріальна гіпертензія

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

Було проведено об'єднаний аналіз 560 дітей з гіпертензією (віком 6–17 років), які отримували монотерапію валсартаном [n=483] або комбіновану антигіпертензивну терапію, включаючи валсартан [n=77]. З 560 пацієнтів 85 (15,2%) мали ХХН (вихідна ШКФ <90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Загалом 45 (8,0%) пацієнтів припинили дослідження через побічні ефекти. Загалом у 111 (19,8%) пацієнтів спостерігалася побічна реакція на лікарський засіб (ПЛР), причому найчастіше спостерігалися головний біль (5,4%), запаморочення (2,3%) та гіперкаліємія (2,3%). У пацієнтів із ХХН найчастішими побічними реакціями були гіперкаліємія (12,9%), головний біль (7,1%), підвищення рівня креатиніну крові (5,9%) та артеріальна гіпотензія (4,7%). У пацієнтів без ХХН найчастішими побічними реакціями були головний біль (5,1%) і запаморочення (2,7%). Побічні реакції спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували валсартан у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами, ніж валсартан окремо.

Гіперкаліємія частіше спостерігалася у дітей віком від 6 років до 18 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, зазначені нижче.

### Постінфарктний стан та/або серцева недостатність

#### З боку кровотворної та лімфатичної системи

Невідомо: тромбоцитопенія.

#### З боку імунної системи

Невідомо: підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію.

#### З боку метаболізму та травлення

Нечасто: гіперкаліємія.

Невідомо: підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія.

#### З боку нервової системи

Часто: запаморочення, постуральне запаморочення.

Нечасто: синкопе, головний біль.

#### З боку органів слуху

Нечасто: вертиго.

#### З боку серцево-судинної системи

Часто: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

Нечасто: серцева недостатність.

Невідомо: васкуліт.

#### З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння

Нечасто: кашель.

#### З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: нудота, діарея.

#### З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Невідомо: підвищення показників функції печінки.

#### З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: ангіоневротичний набряк.

Невідомо: бульозний дерматит, висипання, свербіж.

#### З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Невідомо: міалгія, артралгія.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*[Handwritten signatures]*

*З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Часто: ниркова недостатність та порушення функції нирок.

Нечасто: гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові.

Невідомо: підвищення азоту сечовини в крові.

*Загальні порушення*

Нечасто: астения, підвищена втомлюваність.

**Термін придатності.**

5 років.

**Умови зберігання.**

Таблетки по 40 мг, 80 мг, 160 мг зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Таблетки по 320 мг зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

Таблетки по 40 мг: 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці;

10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;

14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 80 мг, 160 мг: 7 таблеток, у блістері; по 4 або по 12 блістерів у картонній коробці;

10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці;

14 таблеток у блістері; по 2 або по 6 блістерів у картонній коробці;

Таблетки по 320 мг: 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці;

14 таблеток по 2 або 4 блістери у картонній коробці;

15 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Дата останнього перегляду.**

Текст угоджено 26.04.23,



Узгоджено в матеріалах  
реєстраційного досьє