



NOVARTIS

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

ДИОВАН®
(DIOVAN®)

Состав:

действующее вещество: valsartan;

1 таблетка содержит 80 мг; 160 мг валсартана;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 8000, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), железа оксид черный (E172) - только для таблеток по 160 мг.

Лекарственная форма.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа.
Простые препараты антагонистов ангиотензина II.
Код АТС C09C A03.

Клинические характеристики.

Показания.
Артериальная гипертензия.
Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

Сердечная недостаточность.
Лечение симптоматической сердечной недостаточности у взрослых пациентов в случаях, когда ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) не могут быть применены, или как дополнение к лечению ингибиторами АПФ в случаях, если бета-блокаторы не могут быть применены.

Постинфарктное состояние
Лечение клинически стабильных взрослых пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка после недавно перенесенного (12 часов – 10 дней) инфаркта миокарда.

Противопоказания.
Повышенная чувствительность к валсартану или к любому из компонентов препарата. Тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз или холестаз. Второй и третий триместры беременности. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (БРА), в том числе валсартана, или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м2).

Способ применения и дозы
Артериальная гипертензия. Рекомензуемая начальная доза препарата Диован® для взрослых составляет 80 мг один раз в сутки. Антигипертензивный эффект достигается в течение двух недель, а максимальный эффект наступает через четыре недели. Пациентам с неконтролируемым артериальным давлением суточную дозу можно повысить до 160 мг и до максимальной дозы 320 мг; возможно дополнительное назначение диуретиков. Диован® можно назначать также совместно с другими антигипертензивными средствами.

Сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза препарата Диован® составляет 40 мг два раза в сутки. Повышение дозы до 80 мг и 160 мг два раза в сутки до максимальной дозы должно осуществляться как минимум в течение двух недель в зависимости от переносимости препарата пациентом. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы сопутствующих диуретиков. Максимальная суточная доза, которая применялась в клинических исследованиях, составила 320 мг, распределенная на несколько приемов.

Валсартан можно назначать совместно с другими препаратами для лечения сердечной недостаточности. Однако тройная терапия с применением ингибитора АПФ, бета-блокатора и валсартана не рекомендована.

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

Постинфарктное состояние. У клинически стабильных пациентов, лечение можно начать уже через 12 часов после инфаркта миокарда. После начальной дозы по 20 мг два раза в сутки дозу валсартана необходимо увеличивать до 40 мг, 80 мг и 160 мг два раза в сутки в течение следующих 12 часов. Пациентам с легкой или умеренной

таблетка 40 мг делится пополам.

Максимальная доза - 160 мг два раза в сутки. В целом рекомендуется, чтобы пациенты достигали уровня дозы 80 мг два раза в сутки в течение двух недель после начала лечения, и плановая максимальная доза должна достигаться в течение трех месяцев, исходя из переносимости пациентом валсартана в период титрования дозы. Если возникает симптоматическая артериальная гипотензия или почечная дисфункция, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Валсартан можно применять пациентам, которые лечились другими препаратами, рекомендованными после инфаркта миокарда (например, тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой, β-блокаторами, статинами и диуретиками). Комбинация с ингибиторами АПФ не рекомендована.

Оценка состояния пациентов после инфаркта миокарда всегда должна включать оценку функции почек.

Дополнительная информация по отдельным группам пациентов
Пациенты пожилого возраста
Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек
Коррекция дозы не требуется взрослым пациентам с клиренсом креатинина не менее 10 мл/мин. Совместное применение препарата Диован® и алискирена противопоказано пациентам с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Сахарный диабет.
Совместное применение препарата Диован® и алискирена противопоказано пациентам с сахарным диабетом 2 типа.

Нарушение функции печени
Диован® противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, билиарным циррозом или холестазом. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без холестаза, доза валсартана не должна превышать 80 мг.

У взрослых пациентов с артериальной гипертензией и нарушенной толерантностью к глюкозе при сердечно-сосудистом риске.

Рекомендованная начальная доза препарата Диован® составляет 80 или 160 мг один раз в день. Для пациентов которые начинают лечение с 80 мг, титрование дозы до 160 мг один раз в день должно осуществляться в зависимости от переносимости препарата пациентом. Если же гипертензию не удастся контролировать, до лечения проводят, как указано в пункте Артериальная гипертензия.

Побочные реакции.
В контролируемых клинических исследованиях у взрослых пациентов с артериальной гипертензией общая частота побочных реакций была сравнима с плацебо и соответствовала фармакологии валсартана. Установлено, что частота возникновения побочных реакций не связана с дозой или длительностью лечения, а также показано отсутствие связи с полом, возрастом или расой.

Побочные реакции, зарегистрированные в клинических, постмаркетинговых и лабораторных исследованиях, указаны ниже по классам систем органов.

Частота возникновения побочных реакций оценивается по частоте возникновения (наиболее частые – вначале), следующим образом: очень часто – > 1/10; часто – от > 1/100, <1/10; иногда – от > 1/1000, < 1/100; редко – от >1/10000, <1/1000; очень редко – <1/10000, включая изолированные сообщения. Для каждой частоты в группе побочных реакций указаны наиболее серьезные нарушения.

Для всех побочных реакций, зарегистрированных в пост-маркетинговых исследованиях и по лабораторным показателям, не представляется возможным указать какую-либо частоту побочных реакций и, следовательно, такие реакции упоминаются с частотой «неизвестно».

Побочные реакции при Гипертензии

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Неизвестно	Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Неизвестно	Повышенная чувствительность, включая сывороточную болезнь
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Неизвестно	Повышение калия в сыворотке крови, гипонатриемия
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны органов чувств	
Неизвестно	Васкулит
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Нечасто	Кашель

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Неизвестно	Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения
------------	--

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестно	Повышенная чувствительность, включая сывороточную болезнь
------------	---

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Неизвестно	Повышение калия в сыворотке крови, гипонатриемия
------------	--

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Нечасто	Вертиго
---------	---------

Нарушения со стороны органов чувств

Неизвестно	Васкулит
------------	----------

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Нечасто	Кашель
---------	--------

Нарушения со стороны пищеварительного тракта

Нечасто	Боль в животе
---------	---------------

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Неизвестно	Повышение показателей функции печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови
------------	---

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Неизвестно	Ангинееротический отек, буллезный дерматит, сыпь, зуд
------------	---

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Неизвестно	Миалгия
------------	---------

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Неизвестно	Почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови
------------	---

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто	Усталость
---------	-----------

Следующие реакции наблюдались в течение проведения клинических испытаний у больных с артериальной гипертензией независимо от причинной связи с исследуемым препаратом: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Взрослые пациенты с гипертензией и нарушенной толерантностью к глюкозе при сердечно-сосудистом риске.
В исследовании NAVIGATOR побочные реакции при применении препарата Диован® были подобны таковым, которые сообщались ранее при гипертензии.

Сердечная недостаточность и постинфарктное состояние
Профиль безопасности, который наблюдался в контролируемых клинических исследованиях у пациентов после инфаркта миокарда и/или с сердечной недостаточностью, отличается от общего профиля безопасности, наблюдавшегося у больных с артериальной гипертензией. Это может быть связано с основным заболеванием пациентов. Побочные реакции, встречавшиеся у взрослых пациентов после инфаркта миокарда и/или с сердечной недостаточностью, перечислены ниже.

Побочные реакции при постинфарктном состоянии и/или сердечной недостаточности

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Неизвестно	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Неизвестно	Повышенная чувствительность, включая сывороточную болезнь
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Нечасто	Гиперкалиемия
Неизвестно	Повышение калия в сыворотке крови, гипонатриемия
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головокружение, постуральное головокружение
Нечасто	Синкопе, головная боль
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудистой системы	
Часто	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия
Неизвестно	Васкулит
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Нечасто	Кашель
Нарушения со стороны ЖКТ	
Нечасто	Тошнота, диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Неизвестно	Повышение показателей функции печени

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто	Ангинееротический отек
---------	------------------------

Неизвестно

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Неизвестно	Миалгия
------------	---------

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто	Почечная недостаточность и нарушение функции почек
-------	--

Нечасто	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в сыворотке крови
---------	--

Неизвестно	Повышение уровня азота мочевины в крови
------------	---

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто	Астения, утомляемость
---------	-----------------------

Следующие реакции наблюдались в течение проведения клинических испытаний у больных с сердечной недостаточностью и/или при постинфарктном состоянии, независимо от причинной связи с исследуемым препаратом: артралгия, боль в животе, боль в спине, бессонница, снижение либидо, нейтропения, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Передозировка.
Вследствие передозировки препарата Диован® может развиваться выраженная артериальная гипотензия, что может привести к угнетению сознания, циркуляторному коллапсу и/или шоку.

Терапевтические меры зависят от времени приема и типа, а также тяжести симптомов; наиболее важной является стабилизация кровообращения.

При артериальной гипотензии, пациента следует уложить в горизонтальное положение и обеспечить нормализацию объема циркулирующей крови.

Если препарат был принят недавно, следует вызвать рвоту. При артериальной гипотензии обычным методом терапии является внутривенное введение солевого раствора.

Выведение валсартана из организма путем гемодиализа маловероятно.

Применение в период беременности или кормления грудью.
Диован® противопоказан в период беременности и грудного вскармливания.
Женщины детородного возраста.
Как любой препарат прямого действия на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» (RAAS), Диован® не следует назначать женщинам, планирующим беременность. При назначении любых средств, действующих на RAAS, следует предупредить женщин детородного возраста о потенциальной опасности этих средств во время беременности.

Беременность
Как любой другой препарат прямого действия на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» (RAAS), Диован® не следует назначать во время первого триместра беременности. Применение антагонистов рецепторов Ангиотензина II (AIIРА) противопоказано в течение второго и третьего триместров беременности. Эпидемиологические доказательства касательно риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не были убедительными, однако, небольшое увеличение риска не может быть исключено. Хотя на данный момент нет контролируемых эпидемиологических данных по риску при применении AIIРА, аналогичные риски могут существовать для данного класса препаратов. Если продолжительная терапия AIIРА не является необходимой, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативную антигипертензивную терапию, с установленным профилем безопасности использования во время беременности.

Учитывая механизм действия антагонистов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода. Сообщалось, что действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на fetus беременных во II и III триместрах беременности приводит к повреждению и гибели плода. Кроме того в ретроспективных данных, использование ингибиторов АПФ в первом триместре было связано с потенциальным риском развития врожденных дефектов. Имеются сообщения о случаях спонтанного аборта, маловодии и нарушении функции почек у новорожденных, если беременные женщины случайно приняли валсартан. Если препарат был принят во время второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковая проверка функции почек и черепа. Если беременность обнаружена во время терапии препаратом, прием препарата Диован® следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Новорожденные, матери которых принимали AIIРА, должны внимательно наблюдаться из-за возможной артериальной гипотензии.

Кормление грудью
Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко человека. Не рекомендуем применять Диован® женщинам в период кормления грудью. Предпочтительнее использовать альтернативные методы лечения с установленным профилем

безопасности, особенно если ребенок новорожденный или недоношенный.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Диован® на фертильность у людей.

Дети.

Безопасность и эффективность применения Диована® детям (в возрасте до 18 лет) не установлены.

Особенности применения.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови (ОЦК). У пациентов с тяжелой степенью дефицита натрия и/или объема циркулирующей крови в организме, например, у тех, которые получают высокие дозы диуретиков, в отдельных случаях после начала терапии препарата Диован® может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Перед началом лечения препаратом Диован® следует провести коррекцию содержания в организме натрия или объема циркулирующей крови, например, путем снижения дозы диуретика.

При артериальной гипотензии пациента следует уложить в постель, если необходимо, провести внутривенную инфузию солевого раствора. Лечение можно продолжить сразу после стабилизации артериального давления.

Стеноз почечной артерии. Безопасность применения препарата Диован® у пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки не установлена. Кратковременное применение препарата Диован® у 12 пациентов с вазоренальной гипертензией, являющейся вторичной вследствие одностороннего стеноза почечной артерии, не вызвало никаких существенных изменений гемодинамических параметров почек, креатинина сыворотки или азота мочевины крови. Однако, поскольку другие лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), могут повышать уровень мочевины крови и креатинина сыворотки у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии, как мера безопасности рекомендуется мониторинг этих показателей.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Однако в тяжелых случаях (клиренс креатинина < 10 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку опыт применения препарата в этих случаях отсутствует.

Применение БРА, в том числе препарата Диован® или иАПФ с алискиреном противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Нарушение функции печени. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Диован® у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

Валсартан выводится преимущественно с желчью в неизменном виде. У пациентов с обструкцией желчевыводящих путей наблюдался более низкий клиренс валсартана. Поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении валсартана пациентам с обструкцией желчевыводящих путей.

Первичный гиперальдостеронизм. Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует применять Диован®, поскольку у них не активирована РААС.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Как и при применении других вазодилаторов, с особой осторожностью препарат назначают пациентам со стенозом аортального или митрального клапанов или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Сердечная недостаточности/Постинфарктное состояние. У пациентов с сердечной недостаточностью или при постинфарктном состоянии, принимающих Диован® наблюдается некоторое снижение артериального давления, но прекращение терапии из-за длительной симптоматической гипотензии, как правило, не требуется, если соблюдать инструкции по дозировке препарата. Пациентам с сердечной недостаточностью или в постинфарктном состоянии, начинающим терапию, необходимо соблюдать осторожность.

Как следствие угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), у лиц с повышенной чувствительностью могут наблюдаться нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лечение ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, острой почечной недостаточностью (редко) и/или летальным исходом. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или в постинфарктном состоянии всегда должна включать оценку функции почек.

Для пациентов с сердечной недостаточностью, тройная комбинация ингибитора АПФ, бета блокатора и валсартана не продемонстрировала клинических преимуществ. Данная комбинация, очевидно, повышает риск побочных явлений и, следовательно, не рекомендована.

При постинфарктном состоянии комбинация каптоприла и валсартана не продемонстрировала дополнительных клинических преимуществ, а риск побочных явлений, наоборот, возрастает. Следовательно, комбинация валсартана с ингибиторами АПФ не рекомендована.

Ангioneвротический отек в анамнезе

У пациентов, получавших валсартан, сообщалось об ангионевротическом отеке, в том

числе отеке гортани и голосовой щели, которая приводит к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка; некоторые из этих пациентов ранее пережили отек Квинке при применении других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии отека Квинке лечение препаратом Диован® должно быть немедленно прекращено, и препарат не должен повторно назначаться.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

Сообщалось об артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и изменениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у отдельных пациентов, в особенности при комбинации препаратов, оказывающих влияние на данную систему. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинирования алискирена с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II, следовательно не рекомендована.

Применение алискирена в комбинации с препаратом Диован® противопоказано у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования не влиянию на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. При управлении автотранспортом и работе с механизмами следует принимать во внимание возможное головокружение или усталость.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой-системы (РАС) с БРА, иАПФ или алискиреном: одновременное применение БРА, в том числе препарата Диован® с другими веществами, действующими на РАС связано с увеличением количества случаев гипотензий, гиперкалиемий, и изменений в функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется контролировать артериальное давление, функцию почек и уровень электролитов у больных принимающих Диован® и другие вещества, влияющие на РАС.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (БРА), в том числе препарата Диован®, или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²) противопоказано.

Калий. Совместное применение с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), добавками калия или заменителями соли, содержащими калий или другими препаратами, которые могут увеличить уровни калия (гепарин и др.) может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови и увеличению содержания креатинина в сыворотке крови у пациентов с сердечной недостаточностью. Рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме в случаях, если комбинированное лечение препаратами, влияющими на уровень калия, и валсартаном является необходимым.

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

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II с НПВП может возникнуть ослабление антигипертензивного эффекта. Кроме того, у пожилых пациентов с дефицитом объема циркулирующей крови (включая пациентов при терапии диуретиками), или при сниженной функции почек, одновременное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек. Поэтому в начале лечения, а также при изменении лечения, рекомендован контроль функции почек, а также адекватная гидратация таких пациентов.

Литий. Сообщалось об обратимом повышении сывороточной концентрации лития и токсичности при совместном применении лития с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая Диован®. Следовательно, рекомендуется тщательный мониторинг сывороточных концентраций лития при совместном применении. Если диуретик также используется, риск токсичности лития предположительно может повышаться при применении препарата Диован®.

Транспортеры. Результаты исследования in vitro ткани печени человека свидетельствуют о том, что валсартан является субстратом транспортера печеночного захвата OATP1B1/OATP1B3 и субстратом транспортера печеночного оттока MRP2. Одновременное назначение ингибиторов транспортера захвата (рифампицин, циклоспорин) или транспортера оттока (ритонавир) могут увеличить системное воздействие валсартана. Необходимо соблюдать соответствующую осторожность при назначении или завершении совместного применения данных препаратов.

Лекарственного взаимодействия препарата, которое бы имело клиническое значение, не выявлено. К препаратам, которые исследовались в клинических испытаниях, относятся: циметидин, варфарин, фуросемид, аллоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глицбенкламид.

Поскольку валсартан не подвергается существенному метаболизму, клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными препаратами в виде метаболической индукции или угнетения системы цитохрома P450 при совместном применении с валсартаном не ожидается. Несмотря на то, что валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы, исследования in vitro не продемонстрировали

никого взаимодействия на этом уровне с рядом молекул, которые также имеют высокую степень связывания с белками, а именно - с диклофенаком, фуросемидом и варфаринном.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Валсартан является активным специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенным для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT₁, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II в плазме вследствие блокады AT₁-рецепторов валсартаном могут стимулировать незаблокированные AT₂-рецепторы, которые уравнивают эффект AT₁-рецепторов. Валсартан не проявляет какой-либо активности агониста в отношении AT₁-рецепторов, но обладает гораздо большим (примерно в 20000 раз) сродством к AT₁-рецепторам, чем к AT₂-рецепторам. Данные о способности валсартана к связыванию или блокировке других гормональных рецепторов или ионных каналов, которые важны в регуляции сердечно-сосудистой системы, отсутствуют. Валсартан не угнетает ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Поскольку нет влияния на АПФ и потенцирования брадикинина или субстанции Р, антагонисты ангиотензина II вряд ли будут связаны с возникновением кашля.

Применение препарата у пациентов с артериальной гипертензией приводит в итоге к снижению артериального давления без влияния на частоту пульса.

Начало гипотензивного действия, у большинства пациентов, отмечается в пределах 2 часов, максимум - в пределах 4-6 часов после приема внутрь; продолжительность действия - свыше 24 часов. Максимальный терапевтический эффект развивается через 2-4 недели от начала лечения и сохраняется при длительной терапии. При применении с гидрохлоротиазидом достигается достоверное дополнительное снижение артериального давления.

Внезапная отмена препарата не сопровождается развитием синдрома отмены. При длительном применении препарата у пациентов с артериальной гипертензией установлено, что препарат не оказывал существенного влияния на уровень общего холестерина, мочевой кислоты, а также при исследованиях натошак - на концентрацию триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови.

Применение препарата приводит к уменьшению случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности, замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, улучшению функционального класса по классификации NYHA, увеличению фракции выброса, а также к уменьшению признаков и симптомов сердечной недостаточности и улучшению качества жизни по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика.

Всасывание.

После пероральной применения валсартана в таблетках, максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2-4 часа. Средняя абсолютная биодоступность 23%. Пища снижает экспозицию (как определено по AUC) валсартана примерно на 40%, а пик концентрации в плазме – примерно на 50%, хотя концентрации валсартана в плазме крови, начиная примерно с 8 часов после приема препарата, аналогичны в группе приема препарата натошак и после еды. Однако уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать как во время еды, так и натошак.

Распределение.

Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного применения составляет примерно 17 л, указывая на то, что валсартан не распределяется экстенсивно в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97%), в основном с альбумином сыворотки крови.

Биотрансформация.

Валсартан не метаболизируется в значительной степени, поскольку лишь примерно 20% дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит был определен в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% AUC валсартана). Этот метаболит является фармакологически неактивным.

Выведение.

Фармакокинетическая кривая валсартана имеет мультиэкспоненциальный характер (Т_{1/2} в начале - около 6 часов). Валсартан выводится преимущественно через желчь с калом (приблизительно 83% дозы) и почками с мочой (примерно 13% дозы), главным образом, в неизменном виде. После введения плазмennyй клиренс валсартана составляет около 2 л / час, а почечный клиренс - 0,62 л / час (примерно 30% общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Среднее время до пиковой концентрации и период полувыведения валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью подобны тем, которые наблюдались у здоровых добровольцев. Значения AUC и C_{max} валсартана являются почти пропорциональны увеличению дозы в клиническом диапазоне доз (от 40 до 160 мг два раза в день). Средний коэффициент аккумуляции составляет около 1,7. Клиренс валсартана после перорального применения составляет приблизительно 4,5 л/час.

Возраст не влияет на клиренс у пациентов с сердечной недостаточностью.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.

Пожилые пациенты. У некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста; однако не было показано любой клинической значимости этого.

Пациенты с нарушением функции почек. Не было выявлено корреляции между функцией почек и системным воздействием валсартана. Поэтому у пациентов с нарушением функции почек (клирене креатинина >10 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Пока не были проведены исследования фармакокинетики препарата у пациентов, с клиренсом креатинина <10 мл/мин и пациентов, находящихся на гемодиализе, следовательно, необходимо соблюдать осторожность при применении валсартана у данной группы пациентов. Однако валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы и его выведение при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушением функции печени. При приеме высоких доз препарата, которая всасывается, экскретируется с желчью преимущественно в неизменном виде. Валсартан не подвергается значительной биотрансформации. У пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени наблюдалось увеличение экспозиции вдвое, по сравнению со здоровыми людьми. Однако не обнаружено корреляции между плазмennyй концентрацией валсартана и степенью нарушения функции печени.

Поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью небилиарного происхождения и при отсутствии холестаза коррекция дозы валсартана не нужна.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства:

Диован® 80 мг: бледно-красные круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, с риской на одной стороне таблетки; с надписями “D” с одной стороны риски и “V” - с другой, и надписью “NVR” на обратной стороне таблетки. Диован® 160 мг: серо-оранжевые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с легкой выпуклой формы, с риской на одной стороне таблетки; с надписями “DX” с одной стороны риски и “DX” - с другой, и надписью “NVR” на обратной стороне таблетки.

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С. Предохранять от действия влаги.

Упаковка.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, по 160 мг, № № 14, 28.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

Новартис Фармасьютика С.А. / Novartis Farmaceutica S.A.

Местонахождение.

Ронда де Санта Мария 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Испания / Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

Держатель регистрационного сертификата.

Новартис Фарма АГ.

Местонахождение.

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария.