ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Нортиван®

Регистрационный номер:

Торговое название: Нортиван®

Международное непатентованное название: валсартан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: валсартан 40 мг, 80 мг, 160 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

для дозы 40 мг – Опадрай TAN 03B34653 (гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (E171), макрогол 400, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид черный (E172));

для доз 80 мг и 160 мг – Опадрай PiNK 03B34654 (гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (E171), макрогол 400, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172)).

56296

Описание

Таблетки 40 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-коричневого цвета, на одной стороне гравировка С73, на другой – риска.

Таблетки 80 мг

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, на одной стороне гравировка С74, на другой - риска.

Таблетки 160 мг

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, на одной стороне гравировка С75, на другой - риска.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.
Код АТХ: С09СА03.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Валсартан - антигипертензивный препарат, специфический антагонист рецепторов ангиотензина II. Избирательно действует на АТ1 подтип рецепторов, которые отвечают за известные эффекты ангиотензина II. Активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является ангиотензин II, который образуется из ангиотензина I при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Обладает широким спектром физиологических эффектов, включающих, в частности, как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции артериального давления (АД). Являясь мощным сосудосуживающим средством, ангиотензин II вызывает прямой прессорный

56296

ответ. Кроме того, он способствует задержке ионов натрия в организме и стимулирует секрецию альдостерона.

Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ1 гораздо (примерно в 20 000 раз) выше, чем к рецепторам подтипа АТ2.

Валсартан не ингибирует АПФ, также известный как кининаза II, который преобразует ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Поскольку отсутствует воздействие на АПФ и не возникает накопления брадикинина или субстанции Р, маловероятно, что применение антагонистов ангиотензина II может быть связано с кашлем. По результатам клинических исследований, где валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота возникновения сухого кашля была значимо ниже ($p < 0,05$) у больных, получавших валсартан, чем у пациентов, получавших ингибитор АПФ (2,6% против 7,9% соответственно). В клиническом исследовании у пациентов, у которых отмечался сухой кашель во время терапии ингибиторами АПФ в анамнезе, частота возникновения кашля составила 19,5% у пациентов, получавших валсартан и 19,0%, получавших тиазидные диуретики, по сравнению с 68,5% пациентов, которые получали терапию ингибиторами АПФ ($p < 0,05$). Валсартан не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Артериальная гипертензия

Применение валсартана у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

У большинства пациентов после приема разовой дозы препарата начало антигипертензивного действия наблюдается в течение 2 ч, а максимальное

снижение АД достигается в течение 4-6 ч и сохраняется в течение 24 ч после приема препарата внутрь.

При повторном приеме валсартана его антигипертензивный эффект стабилизируется, вне зависимости от дозы, достигается через 2-4 недели и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии.

Прекращение приема валсартана не сопровождается резким подъемом АД или другими нежелательными клиническими последствиями.

Валсартан не влияет на концентрацию общего холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак и мочевой кислоты в сыворотке крови.

После перенесенного инфаркта миокарда

У пациентов с острым инфарктом миокарда и подтвержденной сердечной недостаточностью и/или нарушением систолической функции левого желудочка применение валсартана в составе комбинированной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, тромболитики и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин после острого инфаркта миокарда и увеличению времени до развития сердечно-сосудистого события. Снижается частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и частота развития рецидивов инфаркта миокарда.

Фармакокинетика

Валсартан быстро всасывается после приема внутрь, однако степень абсорбции варьирует в широких пределах. Средняя величина абсолютной биодоступности составляет 23%. Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий биэкспоненциальный характер (период полувыведения (T1/2) α-фазы менее 1 ч и (T1/2) β-фазы около 9 ч).

Фармакокинетика валсартана, в диапазоне изученных доз, носит линейный характер.

При повторном приеме валсартана внутрь изменений показателей фармакокинетики препарата не наблюдается, а при приеме препарата однократно в сутки - накопление его незначительно.

Время, необходимое для достижения максимальной концентрации (Cmax) – 2 часа.

Плазменные концентрации валсартана сходны у мужчин и женщин.

Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), в основном с альбумином. Объём распределения в равновесном состоянии является низким (около 17 л). По сравнению с печеночным кровотоком (около 30 л/ч), плазменный клиренс препарата относительно низкий (около 2 л/ч).

После приема препарата внутрь 83% от принятой внутрь дозы препарата выводится через кишечник и 13% - почками, в основном в неизмененном виде. Около 20 % принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной метаболит – валерил-4-гидроксивалсартан. Ферменты, участвующие в метаболизме валсартана, не определены и не относятся к изоферментам системы цитохрома Р450.

При приеме валсартана с пищей уменьшается площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) на 48%. Тем не менее, через 8 часов после приема препарата плазменные концентрации валсартана, принятого натощак и с пищей, одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому препарат можно применять как до, так и после еды.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана более выраженное по сравнению с пациентами молодого возраста.

У пациентов пожилого возраста рекомендуется применение более низкой начальной дозы валсартана в 40 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

Учитывая, что почечный клиренс составляет только 30% от величины общего клиренса, у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 20-50 мл/мин.) не требуется коррекции дозы препарата, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 20 мл/мин.) рекомендуется начинать лечение с дозы 40 мг. Т.к. степень связывания валсартана с белками плазмы высокая, его выведение при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушением функции печени

Около 70% всосавшейся дозы валсартана выводится через кишечник с желчью, преимущественно в неизмененном виде. Валсартан не подвергается существенной биотрансформации, поэтому его системное действие не коррелирует со степенью нарушения функции печени. Поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью небилиарного происхождения и при отсутствии холестаза не требуется изменения дозы валсартана. У больных с билиарным циррозом печени или обструкцией желчевыводящих путей AUC

валсартана увеличивается примерно в 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- При остром инфаркте миокарда в составе комбинированной терапии у пациентов со стабильными показателями гемодинамики с асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью с целью снижения смертности при инфаркте миокарда.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к валсартану или к другим компонентам препарата.
- Беременность.
- Период лактации.
- Выраженная печеночная недостаточность (по шкале Чайлд-Пью более 9 баллов), цирроз печени, обструкция желчевыводящих путей (холестаз).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: артериальная гипотензия; печеночная недостаточность (по шкале Чайлд-Пью менее 9 баллов); почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин), в том числе пациенты, находящиеся на гемодиализе; после перенесенного инфаркта миокарда; гипонатриемия; диета с ограничением потребления натрия; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе диарея, рвота); пациенты старше 75 лет.

Беременность и период лактации

Применение препарата Нортиван® при беременности противопоказано.

Почечная перфузия плода, которая зависит от развития РААС, начинает функционировать в третьем триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме валсартана во втором и третьем триместрах.

Препараты, действующие на РААС, в случае их применения во втором и третьем триместре беременности, могут вызывать повреждения и гибель плода. Имеются сообщения о спонтанных выкидышах, маловодии и о нарушении функции почек новорожденного в случаях, когда беременные принимали валсартан.

Данные о выделении валсартана с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата Нортиван® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема - 1 - 2 раза в сутки.

Артериальная гипертензия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Нортиван® составляет 80 мг один раз в сутки, независимо от возраста, пола или расовой принадлежности пациента. Гипотензивное действие проявляется в течение 2–х недель терапии, а максимальный эффект наблюдается после 4 недель терапии.

У некоторых пациентов, у которых не удается достичь целевого АД, доза может быть увеличена до 160 мг в сутки. Дальнейшее усиление гипотензивного действия может быть достигнуто или путем увеличения дозы

56296

препарата Нортиван® максимально до 320 мг в сутки, или путем добавления к терапии препаратом Нортиван® тиазидных диуретиков.
Нортиван® может также применяться одновременно с другими антигипертензивными средствами.

Применение у пациентов старше 75 лет

Начинать лечение рекомендуется с более низкой дозы, составляющей 40 мг один раз в сутки.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК менее 20 мл/мин) или у пациентов, находящихся на гемодиализе рекомендуется начинать лечение с более низкой дозы, составляющей 40 мг один раз в сутки.
У пациентов с нарушением функции почек (КК 20-50 мл/мин) коррекции начальной дозы препарата не требуется.

Применение у пациентов со сниженным ОЦК

Для пациентов с ОЦК (например, у пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков, у которых доза диуретика не может быть снижена), начальная доза препарата Нортиван® составляет 40 мг 1 раз в сутки.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (по шкале Чайлд-Пью менее 9 баллов) рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 80 мг.
Не следует превышать суточную дозу в 80 мг.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность применения препарата Нортиван® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

56296

Применение у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда

Терапия может быть начата уже в первые 12 ч после острого инфаркта миокарда в начальной дозе 20 мг (1/2 таблетки по 40 мг) 2 раза в сутки, возможно постепенное увеличение дозы препарата Нортиван® (40 мг, 80 мг) в течение нескольких недель, до достижения максимальной дозы 160 мг 2 раза в сутки с учетом переносимости препарата.

При выявлении артериальной гипотензии или нарушения функции почек следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата.

Нортиван® может применяться у пациентов, получающих стандартную терапию после перенесенного инфаркта миокарда, включающую ацетилсалициловую кислоту, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.

При применении препарата Нортиван® после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с нарушением функции почек (КК 20-50 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата.

В настоящее время отсутствуют данные о применении препарата после перенесенного инфаркта миокарда у больных с тяжелой почечной недостаточностью (концентрация креатинина $\geq$ 221 мкмоль/л). По этой причине Нортиван® следует применять у таких больных с осторожностью, с соответствующей оценкой функции почек (см. раздел Особые указания).

Побочное действие

В ходе клинических исследований у больных с артериальной гипертензией, нежелательные явления были слабо выражены и носили преходящий характер. Частота развития нежелательных явлений не была связана с полом, возрастом или расовой принадлежностью пациентов.

Частота определяется как: очень часто (≥ 1 / 10); часто (≥1 / 100, <1 / 10); нечасто (≥ 1 / 1000, <1 / 100); редко (≥ 1 / 10 000, <1 / 1000); очень редко, включая отдельные сообщения (< 1/10 000).

Инфекции	
Часто	Вирусные инфекции
Нечасто	Инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, синусит
Очень редко	Ринит
Со стороны системы кроветворения	
Часто	Нейтропения
Очень редко	Тромбоцитопения
Аллергические реакции	
Очень редко	Реакции повышенной чувствительности, (ангионевротический отек, кожная сыпь, зуд, реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь и васкулит).
Лабораторные показатели	
Нечасто	*Гиперкалиемия* *
Редко	Снижение гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, гиперкреатининемия,

56296

	гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение азота мочевины в сыворотке крови.

Со стороны центральной нервной системы

Нечасто	*Обморок**, бессонница, повышенная утомляемость, астения, снижение либидо
Редко	Головокружение
Очень редко	Головная боль, легкие и преходящие нарушения вкусовой чувствительности

Со стороны органа слуха

Нечасто	Вертиго

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто	*Сердечная недостаточность**, выраженное снижение АД, *ортостатическая гипотензия**, периферические отеки

Со стороны дыхательной системы

Нечасто	Кашель, носовое кровотечение

Со стороны пищеварительной системы

56296

Нечасто	Диарея, боль в животе
Очень редко	Тошнота
Со стороны гепатобилиарной системы	
Очень редко	Нарушения функции печени
Со стороны костно-мышечной системы	
Нечасто	Боль в спине
Очень редко	Артралгия, миалгия
Со стороны мочевыделительной системы	
Очень редко	Снижение функции почек**, почечная недостаточность**

При применении препарата Нортиван® после перенесенного инфаркта миокарда:

* гиперкалиемия, обморок, ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность – встречаются нечасто;

**снижение функции почек, почечная недостаточность – встречаются очень редко.

Передозировка

Симптомы: несмотря на отсутствие достаточного количества данных, основным ожидаемым проявлением передозировки препарата будет являться тахикардия и выраженное снижение АД, которое может привести к коллапсу и/или шоку.

Лечение: специфического антидота нет. Если препарат принят недавно, следует вызвать рвоту, сделать промывание желудка, принять активированный уголь. При выраженном снижении АД обычным методом

56296

лечения является внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку валсартан не подвергается существенному метаболизму, то не следует ожидать и значимых лекарственных взаимодействий, связанных с индукцией или ингибированием системы цитохрома Р450.

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными средствами не отмечено. Препараты, протестированные в клинических исследованиях, включали в себя циметидин, варфарин, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ были сообщения об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и усилении его токсичности. В очень редких случаях такие изменения наблюдались при приеме препаратов лития с антагонистами рецептора ангиотензина II. Следует с осторожностью применять препараты лития с препаратом Нортиван®. Если эта комбинация необходима, то рекомендуется контроль содержания лития в плазме крови.

Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен, амилорид), калийсодержащих пищевых добавок и препаратов калия, может привести к увеличению содержания калия в плазме крови.

При одновременном приеме антагонистов рецептора ангиотензина II с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислотой (более 3 г/день) и другими неселективными НПВП возможно снижение антигипертензивного эффекта валсартана.

56296

Одновременное применение антагонистов рецептора ангиотензина II и НПВП повышает риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность и повышение содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. При одновременном применении следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов пожилого возраста. После начала комбинированной терапии, а также в процессе лечения необходим контроль ОЦК и функции почек.

По результатам исследования in vitro валсартан является субстратом для печеночных транспортеров OATP1B1 и MRP2.

Особые указания

Гипонатриемия и снижение ОЦК

У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или сниженным ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях после начала терапии препаратом Нортиван® может возникать выраженная артериальная гипотензия. Пациентам, у которых доза диуретиков не может быть снижена с целью коррекции содержания натрия и/или ОЦК, рекомендуемая начальная доза Нортивана® составляет 40 мг.

Стеноз почечной артерии

Краткосрочное применение валсартана у пациентов с реноваскулярной гипертензией, вторичной по отношению к одностороннему стенозу почечной артерии, не вызывало каких-либо существенных изменений показателей гемодинамики почек, концентрации сывороточного креатинина или азота мочевины крови (АМК). Однако, поскольку применение других препаратов, которые действуют на РААС, может повышать концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке крови, в качестве меры предосторожности

рекомендуется контроль этих показателей и наблюдение за данной группой пациентов.

Печеночная недостаточность

На основании фармакокинетических данных, которые демонстрируют значительное повышение концентрации валсартана в плазме крови у пациентов с артериальной гипертензией с сопутствующей легкой и средней степенью печеночной недостаточности (по шкале Чайлд-Пью менее 9 баллов) рекомендуется применение более низких доз препарата Нортиван® (см. раздел «Способ применения и дозы»). У таких пациентов не следует превышать суточную дозу в 80 мг. Вопрос о применении дозы выше, чем 80 мг дважды в сутки, следует рассматривать только в том случае, если клинические преимущества с большой вероятностью будут превышать потенциальный риск, связанный с усилением антигипертензивного действия препарата Нортиван® (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (по шкале Чайлд-Пью более 9 баллов), циррозом печени, обструкцией желчевыводящих путей, применение препарата Нортиван® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек:

Вследствие подавления активности РААС, сообщалось о повышении концентрации мочевины, креатинина в сыворотке крови и о нарушении функции почек, в том числе, об острой почечной недостаточности (очень редко), что наблюдалось в особенности у пациентов с уже существующим нарушением функции почек или у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью.

На фоне одновременного приема препаратов калия необходим контроль содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушениями

56296

функции почек или у пациентов пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Состояние после перенесенного инфаркта миокарда

Применение препарата Нортиван® у больных после перенесенного инфаркта миокарда обычно приводит к некоторому снижению АД, но при соблюдении рекомендаций по режиму дозирования отмены препарата Нортиван® из-за артериальной гипотензии обычно не требуется.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Нортиван® у больных после перенесенного инфаркта миокарда (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вследствие подавления активности РААС у предрасположенных пациентов можно ожидать нарушения функции почек. Оценка состояния больных после перенесенного инфаркта миокарда всегда должна включать оценку функции почек.

Комбинация с гидрохлоротиазидом позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД.

Влияние на способность управления транспортными средствами и работу с техникой

Исследования по изучению влияния препарата Нортиван® на способность к управлению транспортными средствами и использованию технических средств не проводились. Однако следует соблюдать осторожность, так как во время лечения может возникать головокружение или повышенная утомляемость.

Форма выпуска

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

56296

По 10 таблеток в блистер Ал/Ал.

По 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Гродзиский фармацевтический завод «Польфа» о.о.о.

05-825, Гродзиск Мазовецкий, ул. кн. Ю. Понятовского, 5, Польша

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.:(495) 363–3950, Факс:(495) 363–3949

Представитель фирмы

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО "ГЕДЕОН РИХТЕР" (ВЕНГРИЯ) * РЕГ. № 8469.2 * ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ I * МОСКВА *

Шилова М. В.

РОСЗДРАВНАДЗОРА ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ПАНЧ... ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА