ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИОВАН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013991/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Диован®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: валсартан

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: валсартан 80,00 мг, 160,00 мг;

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

оболочка пленочная: для дозировки 80 мг: **Premix бледно-розовая** (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 8000, железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172); для дозировки 160 мг: **Premix светло-коричневая** (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 8000, железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172), железа оксид черный (Е172).

ОПИСАНИЕ

Таблетки 80 мг: круглые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой**,** бледно-розового цвета, с одной стороны риска и выдавленная надпись «D» и «V», с другой стороны – «NVR».

Таблетки 160 мг: овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой**,** серо-оранжевого цвета, с одной стороны риска и выдавленная надпись «DX» и «DX», с другой стороны – «NVR».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Ангиотензина II рецепторов блокатор.

КОД АТХ: C09CA03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Валсартан - активный специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Избирательно блокирует рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Следствием блокады AT_1 - рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные

AT_2-рецепторы. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1 - рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2. Отсутствуют данные о том, что валсартан взаимодействует или блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, имеющие важное значение в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина, что уменьшает вероятность возникновения кашля при приеме препарата Диован®. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p<0,05$) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6% пациентов, получавших валсартан, и у 7,9% - получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании частота развития сухого кашля при применении валсартана и тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5% и 19,0% соответственно по сравнению с 68,5% пациентов, которые получали ингибитор АПФ ($p<0,05$).

Применение при артериальной гипертензии у пациентов старше 18 лет

При лечении валсартаном пациентов с артериальной гипертензией отмечается снижение артериального давления (АД), не сопровождающееся изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС).

После применения внутрь разовой дозы препарата у большинства пациентов начало антигипертензивного действия наблюдается в течение 2 ч, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 ч, сохраняющееся более 24 часов. При повторном применении препарата максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. В случае одновременного применения препарата с гидрохлоротиазидом достигается достоверное дополнительное снижение АД.

Резкое прекращение применения валсартана не сопровождается значительным повышением АД или другими НЯ. У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, принимающих валсартан в дозе 160-320 мг, отмечается значительное снижение протеинурии (36-44%).

Применение после острого инфаркта миокарда у пациентов старше 18 лет

При применении препарата в течение 2-х лет у пациентов, которые начали принимать в период от 12 ч до 10 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда (осложненного

левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка), снижаются показатели общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и увеличивается время до первой госпитализации по поводу обострения течения хронической сердечной недостаточности, повторного инфаркта миокарда, внезапной остановки сердца и инсульта (без летального исхода). Профиль безопасности валсартана у пациентов с острым инфарктом миокарда сходен с таковым при других состояниях.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов старше 18 лет

При применении валсартана (в средней суточной дозе 254 мг) в течение 2-х лет у пациентов с ХСН II (62%), III (36%) и IV (2%) функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 40% и внутренним диастолическим диаметром ЛЖ более 2,9 см/м^2, получающих стандартную терапию, включая ингибиторы АПФ (93%), диуретики (86%), дигоксин (67%) и бета-адреноблокаторы (36%), отмечается достоверное снижение (на 27,5%) риска госпитализации по поводу обострения течения ХСН.

У пациентов, не получавших ингибиторы АПФ, отмечается значительное снижение показателя общей смертности (на 33%), сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанной с ХСН (время до наступления первого сердечно-сосудистого события), которые оцениваются по следующим показателям: смерть, внезапная смерть с проведением реанимации, госпитализация по поводу обострения течения ХСН, внутривенное введение инотропных или сосудорасширяющих препаратов в течение 4 или более часов без госпитализации (на 44%). В группе пациентов, получающих ингибиторы АПФ (без бета-адреноблокаторов), на фоне лечения валсартаном не наблюдается снижения показателя общей смертности, однако уменьшаются показатели сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанной с ХСН на 18,3%.

В целом применение валсартана приводит к уменьшению числа госпитализаций по поводу ХСН, замедлению прогрессирования ХСН, улучшению функционального класса ХСН по классификации NYHA, увеличению фракции выброса левого желудочка, а также уменьшению выраженности признаков и симптомов сердечной недостаточности и улучшению качества жизни по сравнению с плацебо.

Применение у пациентов старше 18 лет с артериальной гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе

При применении валсартана и изменении образа жизни отмечалось статистически достоверное снижение риска развития сахарного диабета у данной категории пациентов. Валсартан не оказывал влияния на частоту летальных исходов в результате сердечно-сосудистых событий,

инфаркта миокарда и ишемических атак без летального исхода, на госпитализации по причине сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и артериальной гипертензией, отличающихся по возрасту, полу и расовой принадлежностью.

Применение у детей и подростков от 6 до 18 лет при артериальной гипертензии

У детей и подростков от 6 до 18 лет валсартан обеспечивает дозозависимое, плавное снижение АД. При применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в течение 2 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема препарата внутрь максимальная концентрация (C_{max}) валсартана в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Средняя абсолютная биодоступность 23%. При применении валсартана с пищей площадь под кривой “концентрация-время” (AUC) уменьшается на 48%, хотя, начиная примерно с 8-го часа после приема препарата, концентрация валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения (Vd) валсартана в период равновесного состояния после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбуминами.

Метаболизм

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% принятой внутрь дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Выведение

Валсартан выводится двухфазно: α-фаза с периодом полувыведения ($T_{1/2\alpha}$) менее 1 часа и β-фаза с $T_{1/2\beta}$ – около 9 часов. Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83%) и почками (около 13%). После внутривенного введения плазменный клиренс

валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{½}$ валсартана составляет 6 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с ХСН

У данной категории пациентов время достижения C_{max} и $T_{1/2}$ сходны с таковыми у здоровых добровольцев. Повышение AUC и C_{max} прямо пропорционально увеличению дозы препарата (с 40 мг до 160 мг 2 раза). Фактор кумуляции составляет в среднем 1,7. При приеме внутрь клиренс валсартана составил приблизительно 4,5 л/час. Возраст пациентов с ХСН не оказывал влияния на клиренс валсартана.

Пациенты в возрасте старше 65 лет

У некоторых пациентов в возрасте старше 65 лет системная биодоступность валсартана выше таковой у пациентов молодого возраста, однако, не имеет клинического значения.

Пациенты с нарушениями функции почек

Корреляция между функцией почек и системной биодоступностью валсартана отсутствует. У пациентов с нарушениями функции почек и клиренсом креатинина (КК) более 10 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. В настоящее время не имеется данных о применении у пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени отмечается повышение биодоступности (AUC) валсартана в два раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако не наблюдается корреляции значений AUC валсартана со степенью нарушения функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

Пациенты от 6 до 18 лет

Фармакокинетические свойства валсартана у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет не отличаются от фармакокинетических свойств валсартана у пациентов старше 18 лет.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослые

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) у взрослых пациентов, получающих стандартную терапию одним или несколькими препаратами из следующих фармакотерапевтических групп:

диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или бета-адреноблокаторами. Применение каждого из перечисленных препаратов не является обязательным. Оценка состояния пациентов с ХСН должна включать оценку функции почек.

- Для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

Дети и подростки

- Артериальная гипертензия у детей и подростков от 6 до 18 лет.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Возраст до 6 лет – по показанию артериальная гипертензия, до 18 лет – по другим показаниям.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек средней и тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 $м^2$).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, либо ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторами АПФ.

Принимать с осторожностью при двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, первичном гиперальдостеронизме, при соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли; при состояниях, сопровождающихся дефицитом натрия в организме и/или снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота); у пациентов с КК менее 10 мл/мин, у пациентов в возрасте от 6 до 18 лет и КК менее 30 мл/мин, в том числе находящихся на гемодиализе, с легкими и умеренными нарушениями функции печени билиарного и небилиарного генеза без явлений холестаза (≤ 9 баллов по шкале Чайлд-

Пью); у пациентов с ХСН III-IV функционального класса (по NYHA), функция почек которых зависит от состояния РААС, митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, а также у пациентов после трансплантации почки.

С осторожностью осуществлять одновременное применение АРА II, включая Диован®, с другими средствами, ингибирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Резюме рисков

Как и для любого другого препарата, оказывающего влияние на РААС, применение препарата Диован® противопоказано при беременности. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода. Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. При непреднамеренном приеме валсартана при беременности описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

В случае если беременность диагностирована в период лечения препаратом Диован®, препарат следует отменить как можно раньше.

Клинические аспекты

Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием

Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развитие послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.

Риск со стороны плода/новорожденного

Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибели плода.

При непреднамеренном приеме препаратов АРА во время беременности следует рассмотреть

вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.

Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг), и кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей в суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко. В доклинических исследованиях показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих крыс. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Диован® не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата на фертильность человека. При исследовании на животных не наблюдалось эффектов воздействия валсартана на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки принимать внутрь, не разжевывая, вне зависимости от приема пищи, запивая водой. Риска на одной стороне таблетки 80 мг или 160 мг предназначена только для разламывания таблетки для облегчения проглатывания, а не для деления таблетки на равные дозы.

Взрослые

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг или 160 мг 1 раз в сутки, вне зависимости от расовой принадлежности, возраста и пола пациента. Антигипертензивный эффект отмечается в первые 2 недели лечения; максимальный эффект развивается через 4 недели. Тем пациентам, у которых не удается достичь адекватного терапевтического ответа, суточная доза валсартана может быть увеличена до 320 мг или могут быть добавлены диуретические средства.

Диован® может также применяться с другими антигипертензивными препаратами.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза валсартана составляет 40 мг 2 раза в сутки. Увеличение дозы до 80 мг и 160 мг 2 раза в сутки должно проводиться до максимальной дозы, переносимой пациентом. При этом может потребоваться снижение дозы одновременно принимаемых диуретиков. Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема.

Оценка состояния пациентов с ХСН должна включать оценку функции почек.

Для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда

Лечение следует начинать в течение 12 ч после перенесенного инфаркта миокарда. Начальная доза валсартана составляет 20 мг 2 раза в сутки. Повышение дозы проводится методом титрования (40 мг, 80 мг, 160 мг 2 раза в сутки) в течение нескольких последующих недель, до достижения целевой дозы 160 мг 2 раза в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема. Как правило, рекомендуется увеличение дозы до 80 мг 2 раза в сутки к концу второй недели лечения. Достижение максимальной целевой дозы по 160 мг 2 раза в сутки рекомендуется к концу третьего месяца терапии препаратом Диован®. Увеличение дозы зависит от переносимости препарата Диован® в период титрования.

В случае развития артериальной гипотензии, сопровождающейся клиническими проявлениями, или нарушений функции почек следует рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Оценка состояния пациентов в период после перенесенного инфаркта миокарда должна включать оценку функции почек.

Дети и подростки

Артериальная гипертензия

Масса тела	Максимальная рекомендованная доза
≥ 18 кг < 35 кг	80 мг
≥ 35 кг < 80 кг	160 мг
≥ 80 кг ≤ 160 кг	320 мг

Хроническая сердечная недостаточность и перенесенный острый инфаркт миокарда

Диован® не рекомендован для лечения ХСН и перенесенного острого инфаркта миокарда у пациентов младше 18 лет.

Пациенты в возрасте старше 65 лет

У пожилых пациентов коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы препарата не требуется. В настоящее время нет данных о применении препарата у пациентов с КК менее 10 мл/мин.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени небилиарного генеза без явлений холестаза препарат следует применять с осторожностью, суточная доза не должна превышать 80 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У пациентов с артериальной гипертензией в контролируемых клинических исследованиях частота нежелательных явлений была сравнима с плацебо. Отсутствуют данные о зависимости частоты какого-либо из нежелательных явлений от дозы или продолжительности лечения, а также пола, возраста или расовой принадлежности. Профиль безопасности препарата Диован® у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 18 лет не отличается от профиля безопасности валсартана у взрослых пациентов.

Ниже приведены нежелательные явления, которые наблюдались в ходе клинических исследований, а также при применении препарата в клинической практике.

Для оценки частоты нежелательных явлений использованы следующие критерии: "очень часто" (≥1/10), "часто" (≥1/100, <1/10), "нечасто" (≥1/1000, <1/100), "редко" (≥1/10 000, <1/1000), "очень редко" (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, нежелательные явления распределены в порядке уменьшения их важности.

Для всех нежелательных явлений, выявленных в клинической практике и при анализе лабораторных показателей (частоту развития которых установить невозможно) использовалась градация «частота неизвестна».

Пациенты с артериальной гипертензией

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	снижение гемоглобина, гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения	частота неизвестна

Нарушения со стороны иммунной системы	реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь	частота неизвестна
Нарушения со стороны метаболизма и питания	повышение содержания калия в сыворотке крови	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	вертиго	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	васкулит	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	боль в животе	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нарушение функции печени, включая повышение концентрации билирубина в плазме крови	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	ангионевротический отек, буллезный дерматит, кожная сыпь, кожный зуд	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	миалгия	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушения функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенная утомляемость	нечасто

Также в ходе клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией наблюдались следующие нежелательные явления, причинно-следственная связь которых с приемом препарата не установлена: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, бессонница, снижение либидо, тошнота, периферические отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Пациенты, получающие препарат Диован® после перенесенного острого инфаркта миокарда и/или при ХСН

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь	частота неизвестна
*Нарушения со стороны метаболизма и питания**	гиперкалиемия	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, постуральное головокружение	часто
	обморок, головная боль	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	вертиго	нечасто
Нарушения со стороны сердца	усиление симптомов хронической сердечной недостаточности	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия	часто
	васкулит	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, диарея	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности «печеночных» ферментов	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	ангионевротический отек	нечасто
	буллезный дерматит, кожная сыпь, кожный зуд	частота неизвестна

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	миалгия	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушение функции почек	часто
	острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	нечасто
	повышение содержания азота мочевины в плазме крови	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения, повышенная утомляемость	нечасто

* отмечается повышение концентрации калия в сыворотке крови (частота неизвестна) по результатам постмаркетинговых исследований.

Также в ходе клинических исследований у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда и/или при ХСН наблюдались следующие нежелательные явления, причинно-следственная связь которых с приемом препарата не установлена: артралгия, боль в животе, боль в спине, астения, бессонница, снижение либидо, нейтропения, периферические отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу****.*

Передозировка

При передозировке препарата Диован® основным проявлением является выраженное снижение АД, которое может привести к угнетению сознания, коллапсу и/или шоку.

Лечение: симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов.

При случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. В случае возникновения выраженного снижения АД в качестве терапии необходимо внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида, пациента следует уложить, приподняв ноги, на необходимый для терапии период времени, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль деятельности сердца и дыхательной системы, объема циркулирующей крови (ОЦК) и количества выделяемой мочи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствуют клинически значимые взаимодействия со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, глибенкламидом.

Двойная блокада РААС при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая препарат Диован®, с другими средствами, оказывающими влияние на РААС, связано с повышенной частотой развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется проводить контроль артериального давления, функции почек и содержания электролитов у пациентов, принимающих препарат Диован® и другие лекарственные средства, оказывающие влияние на РААС.

У детей и подростков артериальная гипертензия часто связана с нарушением функции почек. Рекомендовано с осторожностью применять валсартан одновременно с другими препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов данной категории, т.к. это может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Следует проводить регулярный контроль функции почек и содержания калия в сыворотке крови у пациентов данной группы.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При применении валсартана одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) возможно уменьшение его антигипертензивного действия. При применении антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП возможно ухудшение функции почек и увеличение содержания калия в плазме крови. При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП до начала лечения необходимо провести оценку функции почек и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

Белки-переносчики

По результатам исследования *in vitro* на культурах печени валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (C_{max} и AUC).

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и усиление, в связи с этим, токсических проявлений, поэтому рекомендуется проводить контроль содержания лития в сыворотке крови. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Диован® и диуретиками.

Лекарственные препараты, которые могут привести к увеличению содержания калия в плазме крови

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (в т.ч. спиронолактона, триамтерена, амилорида), препаратов калия**,** солей, содержащих калий**,** а также других препаратов, способных увеличивать содержание калия (например, гепарин и т.д.), может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови и у пациентов с сердечной недостаточностью к увеличению концентрации креатинина сыворотки крови. Если такое комбинированное лечение признано необходимым, следует соблюдать осторожность.

Особые указания

Пациенты с нарушением функции почек

Следует избегать одновременного применения антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая Диован®, или ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями функции почек средней и тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2).

Гиперкалиемия

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать повышение содержания калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

Трансплантация почки

Данных по безопасности применения препарата Диован® у пациентов, перенесших трансплантацию почки, нет.

Дефицит в организме натрия и/или снижение ОЦК

У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или сниженным ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения препаратом может развиваться артериальная гипотензия, сопровождающаяся клиническими проявлениями. Перед

началом лечения препаратом Диован® следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или восполнить ОЦК, в том числе, путем уменьшения дозы диуретика.

В случае возникновения выраженного снижения АД пациента следует уложить с приподнятым ножным концом, при необходимости провести в/в инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Диован® может быть продолжено.

Стеноз почечной артерии

Применение препарата коротким курсом у пациентов с реноваскулярной гипертензией, развившейся вторично вследствие одностороннего стеноза артерии единственной почки, не приводит к сколько-нибудь существенному изменению показателей почечной гемодинамики, концентрации креатинина сыворотки крови или азота мочевины крови. Однако, учитывая, что другие лекарственные средства, влияющие на РААС, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, в качестве меры предосторожности рекомендуется контроль этих показателей.

Первичный гиперальдостеронизм

Препарат неэффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.

ХСН/период после перенесенного инфаркта миокарда

У пациентов с ХСН или после перенесенного инфаркта миокарда, начинающих лечение препаратом Диован®, часто отмечается некоторое снижение АД, в связи с чем рекомендуется контроль АД в начале терапии. При условии соблюдения рекомендаций по режиму дозирования обычно не возникает необходимости отмены препарата Диован® по причине артериальной гипотензии. Оценка состояния пациентов с ХСН должна включать оценку функции почек.

Вследствие ингибирования РААС у некоторых пациентов возможны нарушения функции почек. У пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA, функция почек которых зависит от состояния РААС, лечение ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II может сопровождаться олигурией и/или нарастанием азотемии и в редких случаях развитием острой почечной недостаточности и/или летальным исходом. Поэтому у данных категорий пациентов перед применением препарата Диован®, а также периодически во время лечения препаратом, необходимо проводить оценку функции почек.

Комбинированная терапия при артериальной гипертензии

При артериальной гипертензии препарат Диован® может применяться в монотерапии, а также совместно с другими гипотензивными средствами, в частности, с диуретиками.

Комбинированная терапия в период после перенесенного инфаркта миокарда

Возможно применение препарата Диован® в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми после перенесенного инфаркта миокарда, а именно тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. У данной категории пациентов не рекомендуется применять препарат Диован® одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку данная комбинированная терапия не имеет преимуществ перед монотерапией валсартаном или ингибитором АПФ в отношении показателей общей смертности по любой причине.

Комбинированная терапия при ХСН

При ХСН препарат Диован® может применяться как в монотерапии, так и одновременно с другими средствами - диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или бета-адреноблокаторами.

У данной категории пациентов не рекомендуется применение тройной комбинированной терапии ингибитором АПФ, бета-адреноблокатором и препаратом Диован®.

Ангионевротический отек, включая отек Квинке

Ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовой щели, приводящий к обструкции дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки и/или отек языка, встречался у пациентов, получавших валсартан, у некоторых из этих пациентов ранее возникал ангионевротический отек на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата Диован® в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно отменен, возобновление приема препарата Диован® запрещено.

Нарушения функции печени

Валсартан выводится главным образом в неизмененном виде через кишечник с желчью, в то время как амлодипин интенсивно метаболизируется в печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Диован® у пациентов с заболеваниями печени (особенно при обструктивных заболеваниях желчевыводящих путей), сопровождающихся нарушениями функции печени.

Пациенты с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (митральный стеноз, аортальный стеноз или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия)

Следует проявлять особую осторожность при применении препарата Диован® у пациентов, страдающих аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек средней и тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Поскольку на фоне терапии препаратом возможно развитие таких нежелательных явлений как головокружение или обморок, пациентам, принимающим препарат Диован®, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

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

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюм. фольги. По 1, 2, 4 или 7 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С. Предохранять от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка, вторичная упаковка

Зигфрид Барбера С.Л., Ронда Санта Мария, 158, Барбера Дель Валлес, 08210, Барселона, Испания / Siegfried Barbera S.L., Ronda Santa Maria, 158, Barbera Del Valles, 08210, Barcelona, Spain.

Новартис Фарма С.п.А., Виа Провинчиале Скито, 131, 80058 Торре Аннунциата (Неаполь), Италия / Novartis Farma S.p.A., Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy.

Выпускающий контроль качества

Новартис Фармасьютика С.А., Гран Виа де лес Кортс Каталанес, 764, 08013 Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Gran Via de les Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona, Spain.

Новартис Фарма С.п.А., Виа Провинчиале Скито, 131, 80058 Торре Аннунциата (Неаполь), Италия / Novartis Farma S.p.A., Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy.

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru