

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Валраксет

Valraxet

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Валраксет

Международное непатентованное или группировочное наименование: валсартан + розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой,
80 мг + 10 мг/80 мг + 20 мг/160 мг + 10 мг/160 мг + 20 мг:

Ядро:

1 слой:

Действующее вещество:

Розувастатин кальция 10,42 мг/20,83 мг/10,42 мг/20,83 мг, эквивалентно розувастатину 10,00 мг/20,00 мг/10,00 мг/20,00 мг

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

2 слой:

Действующее вещество:

Валсартан 80,00 мг/80,00 мг/160,00 мг/160,00 мг

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, маннитол, повидон К25, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, краситель железа оксид желтый (E172), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Оболочка пленочная:

Пленкообразующая смесь:

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006065-270120

СОГЛАСОВАН

- поливиниловый спирт
- титана диоксид (E171)
- макрогол 3350
- тальк

Краситель железа оксид желтый (E172) (для таблеток 160 мг + 10 мг/160 мг + 20 мг)

Краситель железа оксид красный (E172) (для таблеток 80 мг + 10 мг/80 мг + 20 мг/160 мг + 10 мг)

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 10 мг:

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с фаской и гравировкой «К4», нанесенной на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 20 мг:

Капсуловидные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с гравировкой «К3», нанесенной на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг + 10 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с гравировкой «К2», нанесенной на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг + 20 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневато-желтого цвета, с гравировкой «К1», нанесенной на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, другие комбинации

Код АТХ: С10ВХ10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Валсартан

Валсартан – активный, сильнодействующий и селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) для приема внутрь. Избирательно блокирует рецепторы подтипа АТ₁, которые отвечают за известные действия ангиотензина II. Следствием блокады АТ₁-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа АТ₂, что предположительно регулирует эффекты АТ₁-рецепторов. Валсартан не имеет агонистической активности в

отношении АТ₁-рецепторов. Его сродство к рецепторам подтипа АТ₁ примерно в 20000 раз больше, чем к рецепторам подтипа АТ₂. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), известный также как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ, не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции Р, поэтому при приеме АРА II маловероятно развитие сухого кашля. В клинических сравнительных исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была значительно ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получающих лечение валсартаном, чем у пациентов, получающих лечение ингибитором АПФ (2,6 % в сравнении с 7,9 %, соответственно). В клиническом исследовании с участием пациентов с кашлем во время терапии ингибитором АПФ в анамнезе у 19,5 % исследуемых пациентов, которые получали валсартан, и у 19,0 % пациентов, которые получали тиазидный диуретик, отмечался кашель в сравнении с 68,5 % пациентов, которые получали лечение ингибитором АПФ ($p < 0,05$).

Розувастатин

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А в мевалоновую кислоту – предшественник холестерина (ХС). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез ХС и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Увеличивает число печеночных рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакокинетика

Всасывание

Валсартан

Валсартан быстро всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 2-4 часа. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23 %. Одновременный прием пищи уменьшает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) на 40 %, хотя, начиная примерно с 8-го часа после приема валсартана, его концентрация в плазме крови, как и в случае приема натошак, 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.

Розувастатин

C_{\max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 20 %.

Распределение

Валсартан

Равновесный объем распределения валсартана после внутривенного введения небольшой, около 17 л, что указывает на незначительное распределение в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97 %), преимущественно с альбумином.

Розувастатин

Розувастатин преимущественно захватывается клетками печени, где в основном происходит синтез ХС и выведение ХС липопротеинов низкой плотности (ХЛНП). Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Валсартан

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20 % принятой дозы определяется в виде метаболитов). В плазме крови выявлены низкие концентрации гидроксильного метаболита (менее чем 10 % от АUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Розувастатин

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). В исследованиях в условиях *in vitro* с использованием гепатоцитов человека было показано, что розувастатин является слабым субстратом цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент СYP2C9. Изоферменты СYP2C19, СYP3A4, СYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновый метаболит. N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, в то время как лактоновый метаболит фармакологически неактивен. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином.

Выведение

Валсартан

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 неизменном виде с желчью через кишечник (около 83 %) и почками (около 13 %). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/час и его почечный клиренс составляет 0,62 л/час (около 30 % общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 часов.

Розувастатин

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет примерно 19 часов (не изменяется при увеличении дозы препарата). Среднее геометрическое значение плазменного клиренса составляет 50 л/час (коэффициент вариации – 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик ХС – транспортный белок ОАТР, выполняющий важную роль в «печеночной» элиминации розувастатина.

Фармакокинетическая линейность/нелинейность

Розувастатин

Системная экспозиция розувастатина повышается пропорционально принятой дозе. Отсутствуют изменения фармакокинетических параметров после применения многократных суточных доз.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Возраст и пол

Отсутствует клинически значимое влияние возраста и пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых.

У некоторых пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана была выше таковой у пациентов более молодого возраста, что не имеет клинического значения.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{\max} розувастатина в плазме крови у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы, у индийцев показано увеличение медианы AUC и C_{\max} приблизительно в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди пациентов европеоидной и негроидной рас.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Равновесные концентрации розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Как и ожидалось для валсартана, почечный клиренс которого составляет лишь около 30 % от общего плазменного клиренса, корреляция между функцией почек и системной биодоступностью отсутствует. У пациентов с нарушением функции почек и КК более 10 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. В настоящее время нет данных о применении розувастатина у пациентов с КК менее 10 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении розувастатина у данных категорий пациентов. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови, его выведение при гемодиализе маловероятно.

Применение валсартана у детей с КК менее 30 мл/мин, находящихся на диализе, не исследовали, поэтому применение валсартана у данных пациентов не рекомендовано.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения системной экспозиции розувастатина. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8-9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение системной экспозиции, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Приблизительно 70 % всосавшейся дозы валсартана выводится с желчью практически в неизменном виде. Валсартан не подвергается заметному метаболизму. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести отмечается повышение биодоступности (по значению AUC) валсартана в 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако не наблюдается корреляции значений AUC валсартана со степенью нарушения функции печени. Применение валсартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У

носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC.

Показания к применению

Препарат Валраксет показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с артериальной гипертензией, состояние которых адекватно контролируется одновременным приемом валсартана и розувастатина в тех же дозах, что и в составе препарата Валраксет, для лечения артериальной гипертензии, и у которых установлен высокий риск развития первого сердечно-сосудистого события (для профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий) либо имеется одно из следующих сопутствующих состояний:

- первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb);
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия.

Противопоказания

Розувастатин

- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [ВГН]);
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции.

Валсартан

- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);

- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаза.

Препарат Валраксет

- повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет;
- беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (монголоидная раса – японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы), одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги, одновременное применение с эзетимибом, стеноз аортального и/или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), состояние после трансплантации почки, гипонатриемия, диета с ограничением потребления поваренной соли, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гиперкалиемия, первичный гиперальдостеронизм, состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе диарея, рвота), у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, либо отеком на фоне предшествующей терапии АРА II или ингибиторами АПФ, легкие (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренные (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушения функции печени небилиарного генеза без явлений холестаза (максимальная суточная доза валсартана не должна

превышать 80 мг), одновременное применение АРА II с другими лекарственными средствами, ингибирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), такими как ингибиторы АПФ и препараты, содержащие алискирен.

Не рекомендуется применять АРА II, включая валсартан, одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку их одновременное применение не имеет преимуществ перед монотерапией валсартаном или ингибитором АПФ в отношении показателей общей смертности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Валраксет при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременность

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу от применения препарата при беременности. В исследованиях на животных были получены ограниченные признаки репродуктивной токсичности.

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Учитывая эпидемиологические данные применения ингибиторов АПФ в I триместре беременности нельзя исключить небольшое повышение риска для плода. Несмотря на отсутствие контролируемых эпидемиологических данных о применении АРА II, подобные риски для плода могут быть характерны для данного класса лекарственных препаратов. Препарат Валраксет не следует применять во время беременности, а также у женщин, планирующих беременность. При планировании беременности рекомендуется пациентку перевести на альтернативную гипотензивную терапию с учетом профиля безопасности. При подтверждении беременности препарат Валраксет необходимо отменить как можно раньше и, если возможно, также перевести на альтернативную гипотензивную терапию.

Препарат Валраксет противопоказан во II-III триместрах беременности, поскольку применение АРА II во II-III триместрах беременности может вызывать фетотоксические эффекты (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). Если все же применяли препарат во II-III триместрах

беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Новорожденных, матери которых принимали во время беременности АРА II, следует тщательно контролировать на предмет выявления артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

Известно, что у крыс розувастатин выделяется с молоком. Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком у человека отсутствуют.

Отсутствует информация о безопасности применения валсартана во время грудного вскармливания. Не рекомендовано применение валсартана в период грудного вскармливания, при необходимости применения гипотензивной терапии следует перевести на альтернативную терапию с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца.

Фертильность

Применение валсартана не оказывало неблагоприятного действия на репродуктивную функцию у самцов и самок крыс в дозах до 200 мг/кг/сутки при приеме внутрь. Указанная доза в 6 раз превышает максимальную рекомендуемую суточную дозу человека в пересчете на мг/м² площади поверхности тела (расчеты производились из расчета 320 мг/сутки при приеме внутрь и массы тела пациента 60 кг).

Способ применения и дозы

Внутрь, таблетку не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой, возможен прием в любое время суток независимо от времени приема пищи.

До начала терапии препаратом Валраксет пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

Рекомендованная доза препарата Валраксет составляет 1 таблетка в сутки.

Препарат Валраксет (фиксированная комбинация) рекомендуется в качестве препарата начальной терапии после контроля состояния с помощью одновременного приема двух действующих веществ препарата в стабильных дозах.

Доза подбирается после ранее проведенного подбора доз отдельных компонентов препарата. Если потребуются изменение дозы одного из действующих веществ в составе фиксированного комбинированного препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек применение препарата Валраксет противопоказано в любых дозах. Одновременное применение валсартана и алискирена противопоказано у пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Пациенты с нарушением функции печени

Не отмечалось повышения системной экспозиции розувастатина у пациентов с нарушением функции печени 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью. Однако повышение системной экспозиции розувастатина отмечалось у пациентов с нарушением функции печени 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью. Следует оценить функцию почек у данных пациентов. Отсутствует опыт применения препарата Валраксет у пациентов с нарушением функции печени выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью. Препарат Валраксет противопоказан у пациентов с заболеванием печени в активной фазе. Валсартан противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени, билиарным циррозом печени и у пациентов с холестазом. У пациентов с нарушением функции печени небилиарного генеза легкой или умеренной степени без явлений холестаза максимальная суточная доза валсартана не должна превышать 80 мг.

Этнические группы

У пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной экспозиции розувастатина.

Генетический полиморфизм

Известны специфические типы генетического полиморфизма, которые могут привести к повышению системной экспозиции розувастатина (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). У пациентов, в отношении которых известно о наличии таких специфических типов генетического полиморфизма, рекомендовано применение более низкой суточной дозы розувастатина.

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (в частности, OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении розувастатина с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека [ВИЧ], включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск

развития миопатии (включая рабдомиолиз). В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Валраксет. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратов и рассмотреть возможность снижения дозы розувастатина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Валраксет у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Препарат Валраксет противопоказан детям в возрасте до 18 лет.

Побочное действие

Краткий обзор профиля безопасности

Нежелательные реакции (НР), наблюдаемые при применении розувастатина, как правило, легкие и транзиторные. В контролируемых клинических исследованиях менее 4 % пациентов, получающих лечение розувастатином, были исключены по причине развития НР.

В контролируемых клинических исследованиях применения валсартана у взрослых пациентов с артериальной гипертензией общая частота развития НР сравнима с плацебо. Отсутствуют данные о зависимости частоты развития НР от дозы или продолжительности лечения, а также возраста, пола или расовой принадлежности пациентов.

На основании данных, полученных в клинических исследованиях, а также опыта пострегистрационного наблюдения ниже в таблице представлен профиль НР при применении розувастатина в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA, а также классификацией частоты развития НР, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	$< 1/10000$
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

MedDRA Классификация в соответствии с	Нежелательные реакции	Частота встречаемости	
		Валсартан	Розувастатин

поражением органов и систем органов			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Тромбоцитопения	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек	-	Редко
	Гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	Сахарный диабет ¹	-	Часто
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения психики</i>	Депрессия	-	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение, головная боль	-	Часто
	Полинейропатия, потеря памяти	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные» сновидения)	-	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	Вертиго	Нечасто	-
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Васкулит	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со</i>	Одышка	-	Частота

<i>стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			неизвестна
	Кашель	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i>	Боль в животе	Нечасто	Часто
	Тошнота	-	Часто
	Запор	-	Часто
	Панкреатит	-	Редко
	Диарея	-	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Гепатит	-	Очень редко
	Желтуха	-	Очень редко
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови	-	Редко
	Повышение значений показателей функции печени, включая повышение концентраций билирубина в сыворотке крови	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Кожная сыпь, кожный зуд	Частота неизвестна	Нечасто
	Крапивница	-	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Частота неизвестна
	Ангioneвротический отек	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани</i>	Миалгия	Частота неизвестна	Часто
	Миопатия (включая миозит)	-	Редко
	Рабдомиолиз	-	Редко
	Артралгия	-	Очень редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	Частота неизвестна

	Повреждения сухожилий, иногда осложненные разрывом	-	Частота неизвестна
	Волчаночно-подобный синдром	-	Редко
	Разрыв мышцы	-	Редко
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Гематурия	-	Очень редко
	Почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	Гинекомастия	-	Очень редко
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Астения	-	Часто
	Отек	-	Частота неизвестна
	Повышенная утомляемость	Нечасто	-

¹Частота встречаемости зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития НР при применении розувастатина зависит от дозы.

Описание отдельных НР

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

При применении розувастатина может наблюдаться протеинурия преимущественно канальцевого происхождения, выявленная с помощью тест-полосок. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих розувастатин в дозе 10-20 мг/сутки, и у около 3 % пациентов, получающих 40 мг/сутки. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или спонтанно исчезает при продолжении лечения. При обзоре данных, полученных в клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении, не было выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получающих лечение розувастатином, по данным клинических исследований отмечалась низкая частота возникновения гематурии.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг/сутки, сообщалось о следующих нарушениях со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях, рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови наблюдалось у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН) в плазме крови терапию следует приостановить.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови у небольшого числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих побочных эффектах: сексуальная дисфункция, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

При применении 40 мг в сутки розувастатина частота развития рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (в основном повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови) выше.

Дети

В 52-недельном клиническом исследовании повышение активности КФК в плазме крови (более чем в 10 раз по сравнению с ВГН), а также нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани после физической нагрузки либо повышенной физической активности отмечались чаще у детей и подростков (см. раздел «Особые указания»). В остальном, профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был сходным с таковым у взрослых.

Передозировка

Симптомы: передозировка валсартана может привести к выраженному снижению артериального давления (АД), которое может привести к нарушению сознания, коллапсу и/или шоку.

Лечение: меры зависят от времени применения препарата, а также типа и степени тяжести симптомов, в первую очередь следует стабилизировать гемодинамику.

При развитии выраженного снижения АД необходимо перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми вверх ногами и восполнить ОЦК. Гемодиализ в случае передозировки валсартаном неэффективен.

При передозировке розувастатином специфического антидота не существует. Лечение передозировки – симптоматическое. Необходим контроль функции печени и активности КФК в плазме крови. Гемодиализ в случае передозировки розувастатином неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Валсартан

Двойная блокада РААС

По данным клинических исследований двойная блокада РААС (одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена) сопровождалась высокой частотой развития НР, таких как артериальная гипотензия, обморок, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с применением одного из средств, оказывающих влияние на РААС (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особые указания»).

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение не рекомендуется

Литий

Одновременное применение с препаратами лития не рекомендуется, т. к. возможно обратимое увеличение содержания лития в плазме крови и развитие интоксикации. Поскольку недостаточно опыта одновременного применения валсартана и препаратов лития, данная комбинация не рекомендована. При необходимости одновременного

применения с препаратами лития следует тщательно контролировать содержание лития в плазме крови.

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препараты калия, калийсодержащие пищевые добавки и другие лекарственные средства и вещества, которые могут увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин)

При необходимости одновременного применения с препаратами, влияющими на содержание калия, рекомендуется контролировать содержание калия в плазме крови.

Одновременное применение с осторожностью

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота в дозе более 3 г/сутки и неселективные НПВП

При одновременном применении АРА II с НПВП возможно ослабление антигипертензивного эффекта, увеличение риска развития нарушений функции почек и повышение содержания калия в плазме крови. Кроме того, одновременное применение АРА II и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек и повышению содержания калия в сыворотке крови. Поэтому в начале терапии рекомендуется оценить функцию почек, а также скорректировать нарушения водно-электролитного баланса.

Белки-переносчики

По результатам исследования *in vitro* валсартан является субстратом для печеночных белков-переносчиков OATP1B1/OATP1B3 и MRP2. Клиническое значение данного факта неизвестно. Одновременное применение ингибиторов белков-переносчиков OATP1B1/OATP1B3 (например, рифампицин, циклоспорин) и MRP2 (например, ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (C_{max} и AUC). Это следует учитывать в начале и при окончании одновременной терапии.

Другое

Не выявлено клинически значимых взаимодействий со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин и глибенкламид.

Дети

У детей и подростков артериальная гипертензия часто связана с нарушением функции почек. Одновременное применение валсартана с другими лекарственными средствами, влияющими на РААС, может вызывать повышение содержания калия в плазме крови у таких пациентов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении

вышеуказанной комбинации и регулярно контролировать функцию почек и содержание калия в плазме крови у данной группы пациентов.

Розувастатин

Влияние одновременно принимаемых препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в частности, OATP1B1 и BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы», таблицу 1 раздела «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина, в среднем в 7 раз выше значений, которые отмечаются у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Применение розувастатина противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Несмотря на то, что точный механизм действия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может значительно повышать экспозицию розувастатина (см. таблицу 1). Одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев сопровождается повышением равновесных AUC и C_{max} розувастатина в 3 и 7 раз, соответственно. Возможность одновременного применения розувастатина и некоторых ингибиторов протеазы ВИЧ можно рассмотреть после тщательной оценки коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого повышения экспозиции розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», таблицу 1 раздела «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (дозы большие или эквивалентные 1 г/сутки) увеличивали риск

возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел «Особые указания»). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг противопоказано. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг/сутки (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития НР (см. раздел «Особые указания»).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и/или магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и его C_{max} – на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома P450

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено.

Взаимодействия с лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его одновременного применения с лекарственными препаратами, увеличивающими экспозицию

розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных препаратов, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза

Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

*Данные представлены в виде х-кратного изменения AUC, отражающего соотношение показателей AUC при одновременном применении розувастатина и лекарственных препаратов к AUC в случае монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде изменения в %, отражают разницу показателей AUC (%) при одновременном применении розувастатина с лекарственными препаратами и монотерапией розувастатином.

**Было проведено несколько исследований по изучению взаимодействия с применением различных доз розувастатина, в таблице представлены наиболее значимые изменения.

Влияние применения розувастатина на другие одновременно применяемые препараты

Антагонисты витамина К

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы

может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контролировать МНО.

Контрацептивы для приема внутрь/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и контрацептивов для приема внутрь увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы гормональных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

Клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином по данным исследований не отмечено.

Фузидовая кислота

Исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены пострегистрационные сообщения о случаях рабдомиолиза при одновременном применении розувастатина и фузидовой кислоты.

Одновременное применение розувастатина с фузидовой кислотой не рекомендовано. При необходимости, возможно временное прекращение приема розувастатина. В этом случае необходимо пристально наблюдать за пациентами.

Дети

Исследования по изучению взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов. Степень взаимодействия между лекарственными препаратами у детей неизвестна.

Особые указания

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг/сутки), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром или прогрессировании сопутствующего заболевания почек (см. раздел «Побочное действие»). Частота серьезных нарушений функции почек, отмеченная

при пострегистрационном изучении розувастатина, выше при приеме дозы 40 мг/сутки. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 30 мг/сутки или 40 мг/сутки, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения (не реже чем 1 раз в 3 месяца).

Одновременное применение валсартана и алискирена противопоказано у пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина в любых дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг/сутки, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Такая комбинация должна применяться с осторожностью, т. к. нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При пострегистрационном наблюдении, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, была выше при применении дозы 40 мг/сутки.

Определение активности КФК

Активность КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

Перед началом терапии

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, препарат Валраксет следует назначать с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном);
- миотоксические явления при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;

- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 70 лет;
- состояния, при которых может повышаться концентрация розувастатина в плазме крови (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, терапию препаратом Валраксет начинать нельзя.

В период терапии препаратом

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу в случае неожиданного появления необъяснимых мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК в плазме крови. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК в плазме крови значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК в плазме крови не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК в плазме крови возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Валраксет или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Контроль активности КФК в плазме крови при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в плазме крови (сохраняется, несмотря на отмену терапии статинами) во время терапии или при прекращении применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии в клинических исследованиях не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), противогрибковыми средствами – производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Валраксет и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Валраксет с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска. Розувастатин в дозе 30 мг/сутки и 40 мг/сутки противопоказан для комбинированной терапии с фибратами.

Не рекомендовано одновременное применение препарата Валраксет и фузидовой кислоты. У таких пациентов отмечались случаи развития рабдомиолиза (включая несколько случаев с летальным исходом) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В связи с увеличением риска развития рабдомиолиза препарат Валраксет не следует применять пациентам с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии или состояниям, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

Нарушение функции печени

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, препарат Валраксет следует с осторожностью применять у пациентов, чрезмерно употребляющих алкоголь и/или имеющих в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Применение препарата Валраксет следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН. При пострегистрационном наблюдении частота развития случаев серьезных нарушений со стороны печени (преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови) была выше при применении дозы розувастатина 40 мг/сутки.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома до начала лечения препаратом Валраксет должна проводиться терапия основных заболеваний.

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы отмечено увеличение плазменной

концентрации розувастатина (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика», «С осторожностью», «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

У пациентов, получающих розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы ВИЧ в комбинации с ритонавиром, отмечалась повышенная системная экспозиция розувастатина. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратов и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови (в начале применения и при повышении дозы розувастатина у пациентов на фоне терапии ингибиторами протеазы ВИЧ). Не рекомендуется одновременное применение препарата Валраксет с ингибиторами протеазы ВИЧ без коррекции дозы розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких (см. раздел «Побочное действие»). Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Сахарный диабет 2-го типа

У пациентов с концентрацией глюкозы крови от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Сахарный диабет

Статины увеличивают концентрацию глюкозы крови, у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета на фоне терапии статинами возможно развитие гипергликемии, требующей коррекции.

Однако снижение сосудистого риска при применении статинов превышает риск развития сахарного диабета, и, следовательно, он не должен являться причиной отмены лечения статинами. Необходим как клинический, так и биохимический контроль состояния пациентов с факторами риска (концентрация глюкозы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенные концентрации триглицеридов, артериальная гипертензия) согласно национальным руководствам.

По данным одного клинического исследования преимущественно у пациентов с концентрацией глюкозы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л общая регистрируемая частота

развития сахарного диабета составила 2,8 % при применении розувастатина и 2,3 % – при применении плацебо.

Гиперкалиемия

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия, калийсодержащих пищевых добавок или других препаратов, способных повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин) с препаратами, содержащими валсартан, не рекомендуется. Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови.

Гипонатриемия и/или дегидратация

У пациентов с выраженной гипонатриемией и/или дегидратацией, например, вследствие приема больших доз диуретиков, в редких случаях в начале терапии валсартаном возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения рекомендовано восстановить содержание натрия и/или восполнить ОЦК, в частности, путем уменьшения доз диуретиков.

Стеноз почечной артерии

Безопасность применения валсартана у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии либо стенозом артерии единственной почки не установлена.

Непродолжительное применение валсартана у 12 пациентов с реноваскулярной гипертензией на фоне стеноза артерии единственной почки не сопровождалось значимыми изменениями показателей почечной гемодинамики, концентраций креатинина или азота мочевины в сыворотке крови. Поскольку другие лекарственные препараты, воздействующие на РААС, способны повышать концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, при применении препарата Валраксет в качестве меры предосторожности рекомендуется постоянно контролировать эти показатели.

Состояние после перенесенной трансплантации почки

Безопасность применения валсартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, не установлена.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом резистентны к гипотензивным препаратам, влияющим на РААС, поэтому таким пациентам не следует применять препарат Валраксет.

Стеноз аортального и/или митрального клапанов, ГОКМП

Препарат Валраксет необходимо с осторожностью применять у пациентов с гемодинамически значимым стенозом аортального и/или митрального клапанов или с ГОКМП.

Беременность

Применение АРА II при беременности противопоказано. При планировании беременности рекомендуется пациентку перевести на альтернативную гипотензивную терапию с установленным профилем безопасности. При подтверждении беременности следует, как можно раньше, прекратить терапию АРА и, если возможно, также перевести на альтернативную гипотензивную терапию (см. разделы «Противопоказания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Ангионевротический отек в анамнезе

Среди пациентов с ангионевротическим отеком (отек гортани и голосовых связок, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) на фоне лечения валсартаном наблюдались случаи развития ангионевротического отека в анамнезе, в том числе и на ингибиторы АПФ. При развитии ангионевротического отека следует немедленно отменить препарат Валраксет и исключить возможность повторного применения.

Двойная блокада РААС

По данным клинических исследований одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена сопровождалось высокой частотой развития НР, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с применением одного из средств, оказывающих влияние на РААС (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особые указания»). Поэтому двойная блокада РААС не рекомендована.

При абсолютной необходимости такой терапии следует проводить ее под строгим медицинским наблюдением на фоне регулярного контроля функции печени, водно-электролитного баланса и АД.

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Валраксет содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния розувастатина и валсартана на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводились.

Учитывая фармакодинамические свойства розувастатина, его влияние на способность управлять транспортными средствами маловероятно. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т. к. возможно развитие головокружения или повышенной утомляемости.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 10 мг, 80 мг + 20 мг, 160 мг + 10 мг, 160 мг + 20 мг.

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы

