

## **Состав**

*действующее вещество:* розувастатин, валсартан;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 20 мг розувастатина в виде розувастатина кальция и 160 мг валсартана;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), лактоза, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, манит (Е 421), повидон К 25, натрия лаурилсульфат, оксид железа желтый (Е172)

*пленочная оболочка:* поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 3000, тальк, оксид железа желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* слегка коричневато-желтые, овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки с гравировкой «К1» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, другие комбинации. Код АТХ С10ВХ10.

## **Фармакодинамика**

### *Валсартан*

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа АТ1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II вследствие блокады АТ1-рецепторов валсартаном могут стимулировать незаблокированные АТ2-рецепторы, имеющих противоположные АТ1-рецепторам эффекты. Валсартан не имеет никакой агонистической активности в отношении АТ1-рецепторов и имеет намного большую (примерно в 20000 раз) родство с АТ1-рецепторами, чем с АТ2-рецепторами. Неизвестно о случаях, чтобы валсартан вступал во взаимодействие или блокировал рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые, как известно, играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Валсартан не ингибирует АПФ (АПФ), известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Поскольку валсартан не влияет на АПФ и, соответственно, не повышает уровни брадикинина или вещества P, маловероятно, что он будет ассоциироваться с кашлем. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно меньше ( $P < 0,05$ ) у пациентов, принимавших валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9 % в соответствии). У пациентов, ранее получавших лечение ингибитором АПФ, развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19% случаев, в то время как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ( $P < 0,05$ ).

### *Артериальная гипертензия*

Применение препарата пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после назначения разовой дозы препарата внутрь гипотензивный эффект развивается в течение 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 часов.

Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При регулярном применении препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии.

В сочетании с гидрохлортиазидом достигается значительное дополнительное снижение артериального давления (АД).

Внезапная отмена валсартана не влечет к восстановлению артериальной гипертензии или к другим побочным клиническим явлениям.

Прочее: двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)

При применении комбинации ингибитора АПФ с блокиратором рецепторов ангиотензина II у пациентов с наличием в анамнезе сердечно-сосудистого или инсульта заболевания, или сахарного диабета 2 типа и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией по сравнению с монотерапией наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии. Принимая во внимание их подобные фармакодинамические свойства, эти последствия также действительно для

других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует одновременно применять пациентам, страдающим диабетической нефропатией.

При добавлении алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или и тем и другим случаи смертей в результате сердечно-сосудистой патологии и инсульта были (в числовом отношении) более частыми в группе приема алискиреном, чем в группе приема плацебо, а о побочных явлениях и серьезные побочные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и печеночная дисфункция), сообщалось чаще в группе приема алискиреном, чем в группе приема плацебо.

### *Розувастатин*

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость реакции и превращает 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А на мевалонат, предшественник холестерина. Первичным местом действия розувастатина является печень, орган-мишень для снижения концентрации холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, увеличивая захват и катаболизм ЛПНП, что приводит к угнетению синтеза в печени липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество частиц ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина (ХС) ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов (ТГ), а также повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Он также снижает уровень аполипопротеина В (АпоВ), холестерина никак ЛПВП (ХС-ЛПВП), холестерина ЛПОНП (ХС ЛПНП), триглицеридов ЛПОНП, а также повышает уровни аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. Таблицу 1) . Также розувастатин снижает соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, общий ХС/ХС ЛПВП и ХС-ЛПВП/ХС ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

### *Таблица 1*

Эффективность дозы у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (скорректированное среднее изменение в процентах от исходного уровня)

Доза	Количество	ХС ЛПНЦ	Загальный ХС	ХС ЛПВЦ	ТГ	ХС не-ЛПВЦ	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	12	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала применения препарата, 90% максимального эффекта через 2 недели. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и поддерживается в дальнейшем.

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с гипертриглицеридемией или без, независимо от расы, пола или возраста, у пациентов с сахарным диабетом или с семейной гиперхолестеринемией.

Наиболее распространенными побочными реакциями, ведущих к прекращению применения розувастатина, является миалгия, боль в животе, сыпь. Наиболее частыми побочными реакциями, которые возникали одинаково или быстрее, чем при применении плацебо является инфекции мочевыводящей системы, назофарингит, боль в спине и миалгия.

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

#### *Валсартан*

После перорального применения препарата максимальная концентрация валсартана в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается в течение 2-4 часов, в виде раствора - через 1-2 часа. Средняя биодоступность таблеток и раствора препарата составляет 23% и 39% соответственно. Прием пищи снижает экспозицию к валсартану примерно на 40%, максимальную концентрацию в

плазме крови (max) примерно на 50%, хотя примерно через 8 часов после применения препарата концентрации валсартана в плазме крови аналогичны в группах приема препарата натощак и после еды. Однако такое снижение экспозиции не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять или во время приема пищи или между приемами.

### *Розувастатин*

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после приема внутрь. Биодоступность составляет около 20%.

### Распределение

#### *Валсартан*

Объем распределения валсартана в стабильном состоянии после внутривенного введения составляет около 17 л, указывая на то, что валсартан не разделяется в ткани экстенсивно. Валсартан хорошо связывается с белками плазмы крови (94-97%), в основном с альбумином.

#### *Розувастатин*

Розувастатин экстенсивно превращается в печени, которая является первичным центром синтеза холестерина и клиренса холестерина ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Примерно 90% розувастатина связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином.

### Метаболизм

#### *Валсартан*

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

#### *Розувастатин*

Метаболизм розувастатина ограничен (примерно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с применением гепатоцитов человека указывают на то, что розувастатин является очень слабым субстратом для метаболизма на основе цитохрома P450. CYP2C9 был основным изоферментом, принимавший участие в метаболизме, тогда как изоферменты 2C19, 3A4 и 2D6 были привлечены меньшей степени. Основными определенными метаболитами являются N-дезметил и лактон. Метаболит N-дезметил приблизительно на 50% менее активен, чем розувастатин, а форма лактон считается клинически неактивной.

## Вывод

### *Валсартан*

Валсартан показывает мультиэксponentialную кинетику распада ( $t_{1/2\alpha} < 1$  часа и  $t_{1/2\beta}$  примерно 9 часов). Валсартан главным образом выводится через желчевыводящие пути с калом (около 83% дозы) и почками с мочой (около 13% дозы), преимущественно в неизмененном виде. После введения клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, а его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часа.

### *Розувастатин*

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с фекалиями (состоит из абсорбированной и неадсорбированного действующего вещества), а остаток выводится с мочой. Примерно 5% выводится в неизмененном виде с мочой. Период полувыведения составляет около 20 часов. Период полувыведения не увеличивается при высоких дозах. Среднее геометрическое значение клиренса составляет около 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, захват печенью розувастатина проходит при участии мембранного транспортера OATP-C. Этот транспортер играет важную роль в выведении розувастатина из печени.

## Линейность/нелинейность

### *Розувастатин*

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры не изменяются.

## Отдельные группы пациентов

### *Возраст и пол*

На фармакокинетику розувастатина у взрослых возраст и пол значимо не влияли. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была подобна таковой у взрослых добровольцев (см. «Дети» ниже).

Некоторое повышение экспозиции валсартана наблюдалось у некоторых пациентов пожилого возраста по сравнению с лицами молодого возраста, однако, клиническое значение этого неизвестно.

### *Раса*

Фармакокинетические исследования демонстрируют повышение примерно в 2 раза медианных значений AUC и максимальная концентрация розувастатина у представителей народов Азии (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы; у индусов наблюдается увеличение примерно в 1,3 раза медианных значений AUC и максимальная концентрация. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике между представителями европеоидной и негроидной рас.

### *Нарушение функции почек*

В ходе исследования с участием пациентов с различной степенью нарушения функции почек изменений плазменных концентраций розувастатина или его метаболита N-дезметил в плазме крови у лиц со слабой или умеренной почечной недостаточностью отмечено не было. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме увеличивалась в 3 раза, а концентрация N-дезметил - в 9 раз по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. Концентрации розувастатина в плазме крови в стабильном состоянии у пациентов, проходящих гемодиализ, были примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Ожидаемо для соединений, почечный клиренс которых составляет лишь 30% от общего клиренса плазмы, не наблюдалось никакой взаимосвязи между функцией почек и системным воздействием валсартана. Поэтому корректировки дозы для

пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина  $>10$  мл/мин) не требуется. Пока отсутствует опыт по безопасному применению пациентам с клиренсом креатинина  $<10$  мл/мин и пациентам, находящимся на диализе, поэтому валсартан следует применять с осторожностью этой категории пациентов. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови и вряд ли может быть удален с помощью гемодиализа.

### *Нарушение функции печени*

В исследовании, в котором участвовали пациенты с различными степенями нарушения функции печени, не было обнаружено признаков повышенного влияния розувастатина у пациентов с оценкой 7 или ниже по шкале Чайлд-Пью. Однако у двух пациентов оценкам 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью наблюдалось увеличение системного воздействия по меньшей мере в 2 раза по сравнению с пациентами с низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыта применения препарата пациентам с оценкой выше 9 по шкале Чайлд-Пью нет.

Примерно 70% от дозы валсартана, который всосался выводится с желчью, преимущественно в неизменном виде. Валсартан не поддается значительной биотрансформации. По сравнению со здоровыми пациентами у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени наблюдалось увеличение AUC в два раза. Однако не было обнаружено никакой связи между концентрацией валсартана в плазме и степенью печеночной недостаточности. Действие валсартана у больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучалось.

### *Дети*

Фармакокинетические показатели в педиатрических пациентах с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет не были полностью охарактеризованы. Небольшое фармакокинетические исследования розувастатина (в форме таблеток), в котором приняли участие пациенты в возрасте до 18 лет, показало, что влияние препарата в педиатрических пациентах соответствует влиянию препарата у взрослых пациентов. Кроме того, результаты указывают на то, что не должно быть значительного отклонения пропорционально дозам.

В исследовании с участием 26 детей с гипертонической болезнью (в возрасте от 1 до 16 лет), которым назначали одну дозу препарата валсартана (среднее



значение - от 0,9 до 2 мг/кг, максимальная доза 80 мг), клиренс (л/ч/кг) валсартана был сопоставимым в возрастной группе от 1 года до 16 лет и отвечал клиренса у взрослых, получавших такой же препарат.

### *Генетический полиморфизм*

В фармакокинетики ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, в том числе розувастатина, участвуют транспортные белки OATP1B1 и BCRP. У больных с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенного влияния розувастатина. Отдельные полиморфизмы SLCO1B1 с.521СС и ABCG2 с.421АА связаны с более высоким влиянием розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 к.521ТТ или ABCG2 к.421СС. Это специфическое генотипирование обычно не используется в клинической практике, но пациентам, у которых обнаружены эти типы полиморфизма, рекомендуется меньше суточная доза розувастатина.

### *Дети с нарушением функции почек*

Применение препарата у детей с клиренсом креатинина <30 мл/мин и детям, которым проводят диализ, не изучали, поэтому валсартан не рекомендуется таким пациентам. Для детей с клиренсом креатинина >30 мл/мин коррекция дозы не требуется. Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

### **Показания**

Валарокс показан как заместительная терапия артериальной гипертензии у взрослых пациентов, состояние которых контролируется одновременным применением валсартана и розувастатина в тех же дозировках и имеющих высокий риск первого возникновения сердечно-сосудистого осложнения (для профилактики сердечно-сосудистых осложнений) или при наличии следующих условий:

- первичная гиперхолестеринемия (типа IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемией) или смешанная дислипидемия (типа IIb);
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

### **Противопоказания**

1. Повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных веществ препарата.
2. Заболевания печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии, стойкое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови и уровня любой трансаминазы в сыворотке более чем в 3 раза более верхнюю границу нормы.
3. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).
4. Миопатия.
5. Сопутствующий прием циклоспорина.
6. Беременность и период кормления грудью. Также противопоказано женщинам репродуктивного возраста, которые не используют соответствующие средства контрацепции.
7. Тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени или холестаза.
8. Одновременное применение с алискиреном для пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).
9. Дети в возрасте до 18 лет.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Взаимодействие Валарокса с другими лекарственными средствами не исследовались.

*Взаимодействия, связанные с вальзартаном*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) препаратами групп АРА, ИАПФ или алискиреном

Данные исследований показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с более высокой частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с применением одного блокатора РААС (см разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Фармакологические »).

Одновременное применение не рекомендуется

*Литий*

Сообщалось о временном повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичность при одновременном приеме лития и ингибиторов АПФ. Если доказана необходимость применения комбинации, рекомендуется проведение тщательного мониторинга уровня лития в плазме крови.

*Калийсберегающие диуретики, добавки калия, заменители соли, содержащие калий, или другие препараты, которые могут увеличить уровень калия*

Если существует потребность в приеме лекарственного препарата влияет на уровень калия, в комбинации с валсартаном, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

*Одновременное применение, что требует осторожности*

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту >3 г/сут и неселективные НПВП*

При одновременном приеме антагонистов ангиотензина II с НПВП может возникать ослабление антигипертензивного эффекта. Также одновременное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП повышает риск ухудшения функции почек и может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови.

Поэтому рекомендуется контролировать функцию почек в начале лечения, а также достаточное обеспечение пациента жидкостью.

*Транспортеры*

По результатам исследований *in vitro* валсартан является субстратом для печеночного транспортера захвата OATP1B1/OATP1B3 и печеночного транспортера вывода MRP2. Клиническое значение этих данных неизвестно. Одновременное применение ингибиторов транспортера захвата (например рифампицина, циклоспорина) или транспортера вывода (например ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана. Следует принимать надлежащие меры в начале или в конце одновременного применения этих лекарственных средств.

### Не определялось взаимодействия

Исследования не выявили ни одного клинически значимого взаимодействия валсартана с любым из следующих веществ: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

### *Дети*

Поскольку при артериальной гипертензии у детей и подростков сопутствующие нарушения функции почек часты, следует с осторожностью применять одновременно валсартан и другие вещества, которые подавляют РААС, которая может увеличить уровень калия в сыворотке крови. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

### *Взаимодействия, связанные с розувастатином*

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина

### *Ингибиторы транспортных белков*

Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая OATP1B1, что обеспечивает печеночный транспорт, и ефлюксного переносчика BCRP. Одновременное применение с лекарственными средствами - ингибиторами этих транспортных белков может вызвать повышение концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», и таблицу 2).

### *Циклоспорин*

В период совместного применения розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, что наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 2). Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»). Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

## *Ингибиторы протеазы*

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. Таблицу 2). Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C<sub>max</sub> розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение препарата и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного рассмотрения коррекции дозы розувастатина, исходя из ожидаемого роста его экспозиции (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

## *Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты*

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к росту AUC и C<sub>max</sub> розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особенности применения»).

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, значительного фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможна фармакодинамическая взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах ( $\geq 1$  г/сут) повышают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно потому, что они способны приводить к миопатии и при применении отдельно. Дозировка 30 и 40 мг противопоказано при одновременном применении фибратов.

Лечение в таких случаях следует начинать с дозы 5 мг.

## *Эзетимиб*

Одновременное применение препарата с 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (таблица 2). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между препаратом Валарокс и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

## *Антациды*

Одновременное применение розувастатина с суспензии антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, привело к снижению концентрации розувастатина в плазме примерно на 50%. Этот эффект был менее выражен, когда антацид вводили через 2:00 после Валароксу. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

## *Эритромицин*

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C<sub>max</sub> - на 30%. Такое взаимодействие может быть вызвана повышением перистальтики кишечника вследствие действия эритромицина.

## *Ферменты цитохрома P450*

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного 450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

*Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина (см. Также таблицу 2):*

При необходимости одновременного применения розувастатина с другими лекарственными средствами, которые увеличивают экспозицию розувастатина, дозы последнего должны быть скорректированы. Если ожидается увеличение экспозиции (AUC) приблизительно в 2 раза или выше лечение следует начинать с 5 мг розувастатина 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза розувастатина должна быть отрегулирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме 40 мг розувастатина в сутки без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом. Например, при применении с гемфиброзилом

максимальная доза розувастатина составит 20 мг (1,9-кратное увеличение) и при применении с комбинацией атазанавир / ритонавир - 10 мг розувастатина (3,1-кратное увеличение).

Таблица 2

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины) по опубликованным данным клинических исследований

Режим дозирования лекарственного средства, который взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина*
Циклоспорин от 75 мг до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 3,1 раза
Симепривир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 3,1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2 рази
Клопидогрел 300 мг нагрузочная доза, после которой 75 мг на 24 ч	20 мг, одноразовая доза	↑ 1,9 раза

Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↑ 1,6 раза
Элтромбопак 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 1,5 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,4 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 1,4 раза **
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Неизвестно	↑ 1,2 раза **
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	↔
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔



Рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, одноразовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↓ 28 %
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг, одноразовая доза	↓ 47 %

\* Данные, представленные как изменение в х раз, представляют собой соотношение между применением розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, представленные в виде% изменения, представляют собой процентную разницу относительно показателей при применении розувастатина отдельно.

Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений - ↔, уменьшение - ↓.

\*\* Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина, в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

Влияние розувастатина на лекарственные средства при одновременном

## применении

### *Антагонисты витамина К*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале лечения или при подборе дозы Валароксу одновременное применение антагонистов витамина К (например, варфарин или иного кумаринового антикоагулянта) может привести к увеличению международного нормализованного соотношения (МЧС). Отмены или уменьшения дозы Валароксу может привести к уменьшению МЧС. В таких ситуациях желаемый соответствующий контроль МЧС.

### *Пероральные контрацептивы/гормонозаместительной терапии (ГЗТ)*

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению АУС этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Повышение плазменных уровней следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Нет данных о фармакокинетике препаратов у пациентов, которые одновременно принимают розувастатин и ГЗТ, поэтому возможность взаимодействия исключать нельзя. Однако такую комбинацию широко применяли женщинам в клинических исследованиях, и она переносилась хорошо.

## Другие лекарственные средства

### *Дигоксин*

Исходя из данных специальных исследований, клинически существенного взаимодействия с дигоксином не ожидается.

### *Фузидиевая кислота*

Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может повышаться за счет сопутствующего системного применения фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или

фармакокинетический) пока неизвестен. Были сообщения о рабдомиолиз (включая летальные исходы) у пациентов, которые получали эту комбинацию. Если системное лечение фузидиевая кислота является необходимым, то применение розувастатина должно быть прекращено в течение всего периода лечения фузидиевая кислота (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Дети*

Исследование взаимодействия проводили только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестен.

## **Особенности применения**

### *Влияние на почки*

У пациентов, получавших розувастатин в высоких дозах, особенно 40 мг, отмечались случаи протеинурии (определенной по "тестом полоски"), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или непродолжительной. Протеинурия не говорила об остром или прогрессирующем заболевании почек (см. Раздел «Побочные реакции»). Нежелательные явления со стороны почек в постмаркетинговый период отмечали чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 30 или 40 мг, функцию почек следует проверять регулярно. Отсутствует опыт безопасности применения у пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин и пациентам, находящимся на диализе, поэтому валсартан следует применять с осторожностью. Для взрослых пациентов с клиренсом креатинина >10 мл/мин нет необходимости в коррекции дозы (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, в том числе валсартана или ингибиторов АПФ (ИАПФ), с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) противопоказано (см. «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы(РААС)*

Известно, что одновременное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов II ангиотензина или алискиреном увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек, включая острую

почечную недостаточность. В связи с двойной блокадой РААС одновременное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов II ангиотензина или алискиреном не рекомендуется (см. разделы «Побочные эффекты» и «Фармакокинетика»). В случае крайней необходимости двойной блокады следует под наблюдением врача контролировать функцию почек, уровень электролитов и артериальное давление. Не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ИИ ангиотензина пациентам с диабетической нефропатией.

### *Стеноз почечной артерии*

Безопасность применения валсартана у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки не установлена. Краткосрочное применение валсартана 12 пациентам с вторичной вазоренальной артериальной гипертензией и односторонним стенозом почки не повлекло значительных изменений почечной гемодинамики, уровня креатинина в сыворотке крови или уровня мочевины в крови. Однако другие вещества, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличивать уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с односторонним стенозом почки, поэтому следует контролировать функцию почек у пациентов, принимающих валсартан.

### *Трансплантация почки*

Отсутствует опыт безопасного применения валсартана у пациентов с недавно проведенной трансплантацией почки.

### *Гиперкалиемия*

Сопутствующий прием добавок калия, калийсберегающих диуретиков, заменителей соли, содержащих калий, или других препаратов, которые могут увеличить уровень калия (гепарин и т.д.) не рекомендуется.

Если существует потребность в приеме лекарственного препарата влияет на уровень калия, в комбинации с валсартаном, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме.

## *Пациенты с дефицитом объема циркулирующей жидкости и/или натрия в организме*

У пациентов с дефицитом объема циркулирующей жидкости и/или натрия в организме в результате применения высоких доз диуретиков редко может возникать симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы валсартана. Такие состояния требуют проведения их коррекции к применению валсартана, например уменьшение дозы диуретика.

## *Влияние на скелетную мускулатуру*

Поражение скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко - рабдомиолиз наблюдались у пациентов при применении всех доз розувастатина, особенно доз >20 мг. При применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы очень редко сообщалось о случаях развития рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью (см. Раздел «Побочные эффекты»). Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением розувастатина, в постмаркетинговый период случались чаще при применении дозы 40 мг.

## *Определение уровня КФК (КФК)*

Уровни КФК не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения КФК, которые могут мешать интерпретации результатов. Если начальные уровни КФК значительно повышены [ $> 5 \times$  ВГН (верхней границы нормы)], в течение 5-7 дней необходимо сделать дополнительный подтверждающий анализ. Если результат повторного анализа подтверждает начальный уровень  $> 5 \times$  ВМН начинать лечение не следует.

## *Перед лечением*

Валарокс, как и остальные ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;

- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
  - наличие в анамнезе поражения мышц, вызванного другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами;
  - злоупотребление алкоголем;
  - возраст >70 лет;
  - ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов нужно сравнить риск и возможную пользу при применении препарата также рекомендован клинический мониторинг. Не следует начинать лечение в случае значительно повышенных начальных уровней КФК ( $>5 \times \text{ВМН}$ ).

### *В период лечения*

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о мышечной боли неясного происхождения, мышечной слабости или судорог, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры. У таких пациентов следует определить уровни КФК. Следует прекратить лечение, если уровни КФК значительно повышены ( $>5 \times \text{ВГН}$ ) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают дискомфорт в повседневной жизни (даже если уровни КФК  $\leq 5 \times \text{ВМН}$ ). Если симптомы проходят, а уровень КФК возвращается к норме, Валарокс или альтернативный ингибитор ГМГ-КоА можно попробовать применить снова, но в минимальных дозах и под тщательным наблюдением. Регулярный контроль уровня КФК у пациентов без вышеуказанных симптомов не нужен.

Очень редко сообщалось об иммунообусловленной некротической миопатии (ИОНМ) во время или после лечения статинами, в том числе розувастатином. ИОНМ клинически характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышенным уровнем КФК, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами.

В клинических исследованиях у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующие препараты, усиленного воздействия на скелетную мускулатуру не отмечали. Однако повышенная частота случаев миозита и миопатии наблюдалась у пациентов, применяющих другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы с производными фиброевой кислоты, в том числе

гемфиброзилем, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск развития миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, поэтому Валарокс не рекомендуется применять в сочетании с гемфиброзилем. Нужно взвесить благоприятное воздействие дальнейших изменений уровней липидов при одновременном применении Валарокса с фибратами или ниацином и потенциальные риски при применении такой комбинации. Одновременное применение розувастатина в дозе 30 мг или 40 мг и фибратов противопоказано (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные эффекты»).

Валарокс не следует применять одновременно с фузидиевой кислотой или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. Для пациентов, для которых системное применение фузидиевой кислоты считается необходимым, лечение статинами необходимо прекратить в течение всего периода лечения фузидиевой кислотой. Были сообщения о случаях рабдомиолиза (включая летальные исходы) у пациентов, получавших фузидиевую кислоту и статины в комбинации. Пациент должен немедленно обратиться к врачу, если он чувствует симптомы, такие как мышечная слабость, боль или вялость. Терапия статинами может быть повторно проведена через 7 дней после приема последней дозы фузидиевой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидиевой кислоты, например для лечения тяжелых инфекций, одновременное применение Валароксу и фузидиевой кислоты возможно только под контролем.

Валарокс не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, способствующими развитию миопатии или повышают риск развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (такими как сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судороги).

### *Влияние на печень*

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Валарокс следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Функцию печени рекомендуется проверить перед началом применения препарата и через 3 месяца лечения. Если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем втрое превышает верхнюю границу нормы, применение Валарокса следует прекратить. О серьезных нарушениях функции печени (преимущественно повышение уровня печеночных трансаминаз) в постмаркетинговый период сообщалось чаще при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, сначала следует провести лечение основного заболевания, а потом начинать применение Валароксу.

### *Раса*

В исследованиях фармакокинетики наблюдался рост системной экспозиции препарата у пациентов монголоидной расы по сравнению с европейцами.

### *Ингибиторы протеазы*

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует учитывать как пользу от снижения уровня липидов с помощью препарата Валарокс у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Валарокса для пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Интерстициальное заболевание легких*

Единичные случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно в случае длительной терапии (см. раздел «Побочные эффекты»). К симптомам нарушения относятся одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, потеря массы тела и лихорадка). Если подозревается, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, применение статинов следует



прекратить.

### *Сахарный диабет*

Некоторые факты свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызывать гипергликемию, такого уровня, которая потребует лечения. Однако, снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов превышает эту угрозу, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с действующими установками.

В исследованиях зарегистрировано общая частота сахарного диабета составляла 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% - в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом должны применять Валарокс, поскольку у них не активирована ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

### *Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и при применении других сосудорасширяющих препаратов, следует с особой осторожностью применять Валарокс пациентам, страдающим от стеноза аорты или митрального клапана или от гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

### *Беременность*

Прием антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) не следует начинать в период беременности. Если продолжения терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II нельзя считать необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное

лечение препаратами с подтвержденным профилем безопасности применения во время беременности. Если обнаружена беременность, лечение АРА II следует немедленно прекратить, и, если это возможно, следует начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

#### *Ангионевротический отек в анамнезе*

Возникновение отека Квинке (в том числе отека гортани и голосовой щели, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) наблюдалось у пациентов, получавших валсартан, некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при применении других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии отека Квинке лечения Валароксом следует немедленно прекратить. Повторное применение препарата противопоказано.

Валарокс содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не проводили исследований по определению влияния Валароксу на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако при управлении автомобилем и другими механическими средствами следует учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Валарокс противопоказан при беременности и кормлении грудью.*

#### *Беременность*

#### *Розувастатин*

Женщинам репродуктивного возраста следует применять соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина существенно важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. В некоторых исследованиях на животных выявлено репродуктивной токсичности. Если пациентка беременеет в период применения препарата, лечение следует немедленно прекратить.

### *Валстартан*

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано во время беременности.

Данные эпидемиологических исследований риска тератогенности после применения ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности были убедительными; однако небольшой рост риска исключать нельзя. Хотя данные контролируемых эпидемиологических исследований антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) отсутствуют, существует риск тератогенности при применении препаратов этого класса. Пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные препараты с подтвержденным профилем безопасности применения в период беременности. Если во время лечения лекарственным средством подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

АРА II во втором и третьем триместре, как известно, оказывают токсическое действие на плод человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

При применении АРА II, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Младенцы, матери которых принимали АРА II, должны находиться под пристальным наблюдением на случай развития артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Кормление грудью*

Розувастатин проникает в грудное молоко крыс. Нет данных о проникновении розувастатина в грудное молоко.

Поскольку информация о применении препарата в период кормления грудью отсутствует, его не рекомендуется применять в период кормления грудью. Желательно применять альтернативные препараты с изученным профилем безопасности, особенно в случае кормления грудью новорожденных или недоношенных детей.

### *Фертильность*

Валсартан не влияет на репродуктивную функцию самцов и самок крыс при пероральном применении в дозе до 200 мг/кг/день. Эта доза в 6 раз превышает рекомендуемую дозу для человека в мг/м<sup>2</sup> (расчеты при пероральном применении 320 мг/сут пациенту весом 60 кг).

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

До начала лечения пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться во время лечения.

Рекомендуемая доза Валарокса 1 таблетка в сутки.

Фиксированная комбинация не подходит для начальной терапии.

До перехода на Валарокс состояние пациентов должно контролироваться стабильными дозами отдельных компонентов при одновременном применении. Доза Валарокса должна базироваться на дозах отдельных компонентов комбинации в момент перехода.

Если требуется изменение дозы любого действующего вещества фиксированной комбинации через любую причину (например, впервые диагностировано заболевание, изменение состояния пациента или взаимодействие лекарственных средств), отдельные компоненты должны быть применены повторно для определения дозы.

### Дополнительная информация о специальных группах населения

### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы не требуется.

### *Пациенты с нарушением функции почек.*

Для пациентов с легкой и умеренной нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы. Применение Валароксу противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Одновременное применение с алискиреном противопоказано больным с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/ мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. раздел «Противопоказания»).

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Не наблюдалось роста системной экспозиции розувастатина у пациентов с 7 и меньше баллами по шкале Чайлд - Пью. Однако усиление системной экспозиции было отмечено у пациентов, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд - Пью. У таких пациентов следует проводить оценку функции печени. Опыт применения препарата у лиц с показателем более 9 баллов по шкале Чайлд - Пью отсутствует. Валарокс противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии (см. Раздел «Противопоказания»), тяжелым нарушением функции печени, билиарным циррозом печени и пациентам с холестазом (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Для пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг.

### *Раса*

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция препарата (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

### *Генетические полиморфизмы*

Известно, что специфические типы генетических полиморфизмов могут приводить к увеличению экспозиции розувастатина. Пациентам с наличием таких типов полиморфизма рекомендуется уменьшить суточную дозу розувастатина.

### *Сопутствующая терапия*

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при одновременном применении розувастатина с определенными лекарственными средствами, способными повышать концентрации розувастатина в плазме крови через взаимодействие с этими транспортными белками (например с циклоспорином и некоторыми ингибиторами протеазы, включая комбинации ритонавира с атаназавиром, лопинавиром и/или типранавиром) . Следует рассмотреть альтернативное лечение и, если необходимо, временно прекратить терапию розувастатином. В ситуациях, когда одновременного применения этих лекарственных средств с розувастатином избежать невозможно, следует взвесить пользу и риски от сопутствующего применения и тщательно подбирать дозу розувастатина.

### **Дети**

Безопасность и эффективность для детей (в возрасте до 18 лет) не установлены. Валарокс противопоказано применять пациентам в возрасте до 18 лет.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

Результатом передозировки вальсартаном может быть выраженная артериальная гипотензия, что может привести к угнетению сознания, сосудистой недостаточности и/или шока.

#### *Лечение*

Терапевтические мероприятия зависят от времени приема чрезмерной дозы, типа и тяжести симптомов стабилизация кровообращения состояния имеет первостепенное значение.

При возникновении артериальной гипотензии пациент должен находиться в положении лежа, также следует провести коррекцию объема крови.

Маловероятно, что валсартан можно вывести из организма путем гемодиализа. Польза от проведения гемодиализа маловероятна.

Специфического лечения в случае передозировки нет. Лечение симптоматическое. В случае необходимости принимать поддерживающих мероприятий. Следует проверить уровне КФК и провести тесты для оценки функционального состояния печени.

## Побочные реакции

Неблагоприятные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, как правило, легкие и кратковременные. Менее 4% пациентов прекратили прием розувастатина из-за побочных реакций.

При применении валсартана взрослым пациентам с артериальной гипертензией частота побочных реакций при применении плацебо отвечала таковой при применении валсартана. Частота возникновения побочных реакций не связана с дозой или продолжительностью лечения, а также показано отсутствие связи с полом, возрастом или расой пациента.

В таблице ниже представлены побочные эффекты при применении розувастатина и валсартана на основании данных клинических и постмаркетинговых исследований. Нежелательные реакции классифицируются в зависимости от частоты и системы органов: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ ); нечасто ( $\geq 1 / 1,000 - <1/100$ ); редко ( $\geq 1 / 10,000 - <1 / 1,000$ ) очень редко ( $<1/10000$ ); неизвестно (нельзя оценить по имеющимся данным).

Система органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Валсартан	Розувастатин
Со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Неизвестно	Редко
	Снижение уровня гемоглобина, гематокрита, нейтропения	Неизвестно	
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, включая ангиоэдему		Редко

Реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь	Неизвестно		
Со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет 1		Часто
Со стороны обмена веществ и питания	Повышение уровня калия в сыворотке крови, гипонатриемия	Неизвестно	
Со стороны психики	Депрессия		Неизвестно
Со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль		Часто
	Полиневропатия, потеря памяти		Очень редко
	Периферическая нейропатия, расстройства сна (включая бессонницу и ночные кошмары)		Неизвестно
Со стороны органов слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто	
Со стороны сосудов	Васкулит	Неизвестно	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка		Неизвестно
	Кашель	Нечасто	Неизвестно
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Нечасто	Часто
	Тошнота		Часто
	Запор		Часто
	Панкреатит		Редко
	Диарея		Неизвестно



Со стороны желчевыводящей системы	Гепатит		Очень редко
	Желтуха		Очень редко
	Повышение уровня печеночных трансаминаз		Редко
	Повышение значения печеночных проб, в том числе концентрации билирубина в сыворотке крови	Неизвестно	
Со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд	Неизвестно	Нечасто
	Кропивница		Нечасто
	Синдром Стивенса - Джонсона		Неизвестно
	Ангиоэдема	Неизвестно	
Со стороны мышц и соединительной ткани	Миалгия	Неизвестно	Часто
	Миопатия (включая миозитом)		Редко
	Рабдомиолиз		Редко
	Артралгия		Очень редко
	Имунообусловленная некротическая миопатия (ИМНМ)		Неизвестно
	Заболевания сухожилий, иногда осложненные разрывом		Неизвестно
Со стороны почек и мочевыводящей системы	Гематурия		Очень редко
	Почечная недостаточность или нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови	Неизвестно	

Со стороны половых органов и молочных желез	Гинекомастия		Очень редко
Общие нарушения	Астения		Часто
	Отек		Неизвестно
	Утомляемость	Нечасто	

1 Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота побочных реакций зависит, как правило, от дозы.

### Описание отдельных побочных реакций

#### *Влияние на почки:*

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдались случаи протеинурии, преимущественно канальцевого происхождения (определенной по «тестом полоски»). Изменения содержания белка в моче от отсутствия или следов до ++ или больше зарегистрированы через некоторое время в  $<1\%$  пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов при применении дозы 40 мг. Незначительное увеличение частоты случаев повышения белка в моче от отсутствия или следов до + наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев выраженность протеинурии уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении применения препарата. Просмотр данных клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений не выявил причинной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин, и данные клинических исследований свидетельствуют о ее низкую частоту.

#### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Со стороны скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит) и редко - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее наблюдались при применении любых доз розувастатина, особенно при применении доз  $> 20$  мг. О редких случаях рабдомиолиза, иногда были ассоциированы с почечной недостаточностью, сообщалось при применении розувастатина, а также других статинов.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней КФК (КФК) в большинстве случаев явление было слабым, бессимптомным и временным. Если уровни КФК повышенные ( $> 5 \times$  ВГН), лечение следует прекратить.

### *Влияние на печень*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, бессимптомным и временным.

### *Побочные реакции, которые наблюдались при применении некоторых статинов:*

#### *Сексуальная дисфункция*

Исключительные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при долгосрочной терапии (см раздел «Особенности применения»).

*Рабдомиолиз*, серьезные нарушения функции почек и печени (преимущественно заключаются в повышении печеночных трансаминаз) наблюдались чаще при применении препарата в дозе 40 мг.

### *Дети*

У детей и подростков после упражнений или значительных физических нагрузок чаще отмечали повышение КФК  $> 10 \times$  ВГН и мышечные симптомы. Профиль безопасности розувастатина у детей, подростков и взрослых подобный.

### *Отчетность о предполагаемых побочных реакциях.*

Отчетность о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск лекарственного средства. Информацию о любых предполагаемых побочных реакциях следует подавать в соответствии с требованиями законодательства.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Для лекарственного средства не требуются специальные температурные условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистеров в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место/ KRKA, d.d., Novo mesto.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).