

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Валраксет, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Валраксет, 80 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Валраксет, 160 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Валраксет, 160 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: валсартан + розувастатин.

Валраксет, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг валсартана и 10,42 мг розувастатина кальция, эквивалентно 10 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Валраксет, 80 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг валсартана и 20,83 мг розувастатина кальция, эквивалентно 20 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Валраксет, 160 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 160 мг валсартана и 10,42 мг розувастатина кальция, эквивалентно 10 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Валраксет, 160 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 160 мг валсартана и 20,83 мг розувастатина кальция, эквивалентно 20 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валраксет, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с фаской и гравировкой «K4», нанесенной на одной стороне.

Валраксет, 80 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с гравировкой «K3», нанесенной на одной стороне.

Валраксет, 160 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с гравировкой «K2», нанесенной на одной стороне.

Валраксет, 160 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневато-желтого цвета, с гравировкой «K1», нанесенной на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Валраксет показан в качестве заместительной терапии у взрослых в возрасте от 18 лет 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 гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb);
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 потребуется 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.

После 2–4 недель терапии и (или) при повышении дозы препарата Валраксет необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени применение препарата Валраксет противопоказано в любых дозах. Одновременное применение валсартана и алискирена противопоказано у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (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 розувастатина у пациентов с нарушением функции печени выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью. Препарат Валраксет противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной фазе, пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени, билиарным циррозом печени и холестазом (см. раздел 4.3.). У пациентов с нарушением функции печени небилиарного генеза легкой или средней 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

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (площадь под кривой «концентрация-время», AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 (полипептидом транспорта органических анионов, участвующим в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксным транспортером)). 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) (см. разделы 4.4., 4.5.). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Валраксет. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Валраксет. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом и рассмотреть возможность снижения его дозы (по розувастатину) (см. раздел 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Валраксет у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные ограничены.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к валсартану и (или) розувастатину, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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)).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

- Применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) с нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 (см. раздел 5.2.), 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 антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторами АПФ, нарушения функции печени легкой (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и средней (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести 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.

Нарушение функции печени

Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. раздел 5.2.).

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об острой форме или прогрессировании сопутствующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек, отмеченная при пострегистрационном изучении розувастатина, выше при приеме дозы 40 мг/сут. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, 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 нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина в любых дозах (в особенности в дозах, превышающих 20 мг) сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Валраксет следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови

Активность КФК в плазме крови 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. Не следует начинать терапию, если результаты повторного

анализа подтверждают исходную высокую активность КФК в плазме крови (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, необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

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.

Рутинный контроль активности КФК в плазме крови при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в плазме крови во время терапии или при прекращении применения статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

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 (включая гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сут), азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ТМГ-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 должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска. Розувастатин в дозе 30 мг и 40 мг противопоказан для комбинированной терапии с фибратами (см. разделы 4.3., 4.5.). После 2–4 недель терапии и (или) при повышении дозы препарата Валраксет необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Нарушение функции печени

Рекомендуется проводить определение показателей функции 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.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома до начала лечения препаратом Валраксет должна проводиться терапия основного заболевания.

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина (см. разделы 4.2., 5.2).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел 4.5.).

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких. Проявлениями заболевания могут быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка).

При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа

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

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 II и, если возможно, также перевести на альтернативную гипотензивную терапию (см. разделы 4.3., 4.6.).

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 нежелательных реакций, 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 4.3., 4.4., 5.2.). 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 артериального давления (АД).

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (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.

Ангионевротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих АРА II, включая валсартан (см. раздел 4.8.). У этих пациентов наблюдались

боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены АРА II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить применение валсартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Препарат Валраксет содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Валсартан

Одновременное применение противопоказано

Двойная блокада РААС

По данным клинических исследований двойная блокада РААС (одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена) сопровождалась высокой частотой развития нежелательных реакций, 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 4.3., 4.4., 5.1.).

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (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/сут 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 (максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (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, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

Розувастатин

Влияние одновременно принимаемых препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP.

Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1, разделы 4.2., 4.4.).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина показатель AUC розувастатина в среднем в 7 раз превышал значения, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Применение препарата Валраксет противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Несмотря на то, что точный механизм действия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к 3-кратному и 7-кратному увеличению AUC и $C_{\max}$ розувастатина соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы можно рассмотреть после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1, разделы 4.2., 4.4.).

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 4.4.). Основываясь на данных специфических исследований по изучению взаимодействия, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (≥ 1 г/сут) 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. Одновременное применение фибратов и розувастатина в дозе 30 мг и 40 мг противопоказано. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое

взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов в форме суспензии, содержащих алюминия и (или) магния гидроксид, приводило к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект был выражен слабее, если антациды применялись через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило 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).

Если наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, начальную дозу снижать не нужно, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг.

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

Режим дозирования сопутствующей терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 2 и более раза		
Софосбувир 400 мг /велпатасвир 100 мг /воксилапревир 100 мг + воксилапревир 100 мг 1 раз в сутки 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 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
Роксадустат 200 мг 4 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 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/ дасабувир 400 мг 2 раза в сутки	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаседениб 100 мг 1 раз в сутки 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 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 однократно	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
Капматиниб 400 мг 2 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза

Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Тафамидис 61 мг 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки с 3-го по 9-й день	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Эльтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки 5 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**
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

* Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением этого значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

** Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с разными дозами розувастатина, наиболее значимые соотношения показаны в таблице.

Следующие лекарственные препараты/комбинации препаратов не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию розувастатина при их совместном применении: алеглитазар 0,3 мг 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сутки 11 дней; фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сутки 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сутки 5 дней.

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 или другие противосвертывающие средства кумаринового ряда), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает АУС этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы пероральных 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 препараты

Дигоксин

На основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота

Исследования лекарственного взаимодействия розувастатина с фузидовой кислотой не проводились. При одновременном проведении системной терапии фузидовой кислотой и статинами может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим, или и тем, и другим) пока не изучен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших данную комбинацию.

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение препаратом Валраксет следует прекратить на период приема фузидовой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

Беременность

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Валсартан

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 во II–III триместрах беременности препарат применялся, 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.

Розувастатин

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из него, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу от применения препарата при беременности для матери. В исследованиях на животных были получены ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3.).

В случае наступления беременности в процессе терапии прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Лактация

Валсартан

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.

Розувастатин

Известно, что у крыс розувастатин выделяется с молоком. Данные в отношении выделения

розувастатина с грудным молоком у человека отсутствуют.

Фертильность

Валсартан

Применение валсартана не оказывало неблагоприятного действия на репродуктивную функцию у самцов и самок крыс в дозах до 200 мг/кг/сут 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/сут при приеме внутрь и массы тела пациента 60 кг).

Розувастатин

Данные о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии возможно развитие головокружения или повышенной утомляемости).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, как правило, выражены незначительно и проходили самостоятельно. В контролируемых клинических исследованиях менее 4 % пациентов, получавших лечение розувастатином, досрочно завершили участие в них в связи с развитием нежелательных реакций.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

На основании данных, полученных в клинических исследованиях, а также опыта пострегистрационного наблюдения ниже в таблице представлен профиль нежелательных реакций при применении валсартана и розувастатина.

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень

редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 2. Нежелательные реакции

СОК	Нежелательные реакции	Частота встречаемости	
		Валсартан	Розувастатин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек	-	Редко
	Гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь	Частота неизвестна	-
Эндокринные нарушения	Сахарный диабет ¹	-	Часто
Нарушения метаболизма и питания	Повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия	Частота неизвестна	-
Психические нарушения	Депрессия	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	-	Часто
	Полинейропатия, потеря памяти	-	Очень редко
	Миастения гравис	-	Частота неизвестна
	Периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные» сновидения)	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Глазная миастения	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто	-
Нарушения со стороны сосудов	Васкулит	Частота неизвестна	-
Нарушения со	Одышка	-	Частота

стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			неизвестна
	Кашель	Нечасто	Частота неизвестна
Желудочно- кишечные нарушения	Боль в животе	Нечасто	Часто
	Тошнота	-	Часто
	Запор	-	Часто
	Панкреатит	-	Редко
	Диарея	-	Частота неизвестна
	Ангинебротический отек кишечника	Очень редко	-
Нарушения со сторон печени и желчевыводящих путей	Гепатит	-	Очень редко
	Желтуха	-	Очень редко
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови	-	Редко
	Нарушение функции печени, включая повышение концентраций билирубина в сыворотке крови	Частота неизвестна	-
Нарушения со сторон кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь, кожный зуд	Частота неизвестна	Нечасто
	Крапивница	-	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Частота неизвестна
	Ангинебротический отек	Частота неизвестна	-
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	-	Частота неизвестна
	Буллезный дерматит	Частота неизвестна	-
	Лихеноидная лекарственная сыпь	-	Частота неизвестна
Нарушения со сторон мышечной, скелетной и	Миалгия	Частота неизвестна	Часто
	Миопатия (включая миозит)	-	Редко

соединительной ткани	Рабдомиолиз	-	Редко
	Артралгия	-	Очень редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	Частота неизвестна
	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия	-	Частота неизвестна
	Волчаночноподобный синдром	-	Редко
	Разрыв мышцы	-	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Гематурия	-	Очень редко
	Нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Гинекомастия	-	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	-	Часто
	Отек	-	Частота неизвестна
	Повышенная утомляемость	Нечасто	-

¹Частота встречаемости зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышение концентрации триглицеридов (ТГ) в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе). Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития нежелательных реакций при применении розувастатина зависит от дозы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек

У пациентов, получавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших розувастатин в дозе 10–20 мг и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. 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, наблюдалась гематурия, результаты клинических исследований показывают, что данное явление возникает редко.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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

Дозозависимое повышение активности 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 прекратить (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны печени

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина у небольшого числа пациентов наблюдалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и кратковременным.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях: сексуальная дисфункция, исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препарата (см. раздел 4.4.).

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21 92 86

Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка валсартана может привести к выраженному снижению 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 ногами и восполнить ОЦК. Гемодиализ в случае передозировки валсартаном неэффективен.

Специфического лечения при передозировке не существует. Рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и сывороточной активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства, комбинации; гиполипидемические средства в комбинации с другими средствами
Код АТХ: C10BX10

Механизм действия

Валсартан

Валсартан – активный сильнодействующий и селективный 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.

Розувастатин

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А в мевалоновую кислоту – предшественник ХС.

Фармакодинамические эффекты

Валсартан

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 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.

Розувастатин

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Валсартан

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 снижает повышенные сывороточные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, ТГ, повышает сывороточную концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает сывороточные концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. Таблицы 3 и 4), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4

20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Таблица 4. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-нелПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
5 мг	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная сывороточная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг сывороточная концентрация ХС-ЛПНП достигала значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших розувастатин в дозе 20–80 мг, отмечалась положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После подбора дозы до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) отмечалось снижение сывороточной концентрации ХС-ЛПНП на 53 %.

У 33 % пациентов достигалась сывороточная концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение сывороточной концентрации ХС-ЛПНП составляло 22 %.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной сывороточной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. Таблицу 34). Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания

ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. раздел 4.4.).

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45–70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней сывороточной концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» [ТКИМ] сонных артерий) изучалось влияние розувастатина на ТКИМ. Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг в сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на $-0,0145$ мм/год [95 % доверительный интервал (ДИ) от $-0,0196$ до $-0,0093$, $p < 0,001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на $0,0014$ мм/год ($0,12$ %/год [недостовверное различие]) по сравнению с увеличением этого показателя на $0,0131$ мм/год ($1,12$ %/год [$p < 0,001$]) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проведенного исследования JUPITER («Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина») у 17 802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0,001$) со снижением относительного риска на 44 %. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95 %, ДИ 0,40–0,68, $p < 0,001$), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 %, ДИ 0,30–0,70) и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 %, ДИ 0,67–0,97, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был в целом схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Валсартан

Валсартан быстро всасывается после приема внутрь, $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 2–4 часа. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23 %. Одновременный прием пищи уменьшает AUC на 40 %, хотя, начиная примерно с 8 часа после приема валсартана, его концентрация в плазме крови, как в случае приема натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи.

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 метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Биотрансформация

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 AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Розувастатин

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на

50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Элиминация

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, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Розувастатин

Системная экспозиция розувастатина повышается пропорционально принятой дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном применении.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Валсартан

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

Розувастатин

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

Этнические группы

Розувастатин

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 $C_{\max}$ в 1,3 раза.

Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди пациентов европеоидной и негроидной рас.

Нарушение функции почек

Валсартан

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.

Розувастатин

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (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.

Нарушение функции печени

Валсартан

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 нарушением функции печени тяжелой степени не изучалось.

Розувастатин

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения $T_{1/2}$ у пациентов с 7 баллами и менее по шкале Чайлд-

Пью.. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8–9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза по сравнению с пациентами с меньшим количеством баллов. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Розувастатин

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 и BCRP. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина соответственно в 1,6 и 2,4 раза по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

5.3. Данные доклинической безопасности

Валсартан

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

Розувастатин

Согласно доклиническим данным, полученным по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном введении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс

и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь, у собак, но не у обезьян. Кроме того, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, массы тела помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Валраксет, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200

Маннитол

Повидон K25

Натрия лаурилсульфат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Оболочка пленочная

Пленкообразующая смесь:

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

Краситель железа оксид красный (E172)

Валраксет, 80 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200

Маннитол

Повидон K25

Натрия лаурилсульфат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Оболочка пленочная

Пленкообразующая смесь:

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

Краситель железа оксид красный (E172)

Валраксет, 160 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200

Маннитол

Повидон K25

Натрия лаурилсульфат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Оболочка пленочная

Пленкообразующая смесь:

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

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Валраксет, 160 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200

Маннитол

Повидон К25

Натрия лаурилсульфат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Оболочка пленочная

Пленкообразующая смесь:

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

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок хранения

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Телефон: +7 (727) 311 08 09

Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Телефон: +996 (312) 66 22 50

Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000219)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 11 мая 2021 г.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2026 № 6033
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Валраксет доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.