

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсарос 10 mg/80 mg филмирани таблетки
Валсарос 20 mg/80 mg филмирани таблетки
Валсарос 10 mg/160 mg филмирани таблетки
Валсарос 20 mg/160 mg филмирани таблетки

Valsaros 10 mg/80 mg film-coated tablets
Valsaros 20 mg/80 mg film-coated tablets
Valsaros 10 mg/160 mg film-coated tablets
Valsaros 20 mg/160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валсарос 10 mg/80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*)) и 80 mg валсартан (*valsartan*).

Валсарос 20 mg/80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*)) и 80 mg валсартан (*valsartan*).

Валсарос 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*)) и 160 mg валсартан (*valsartan*).

Валсарос 20 mg/160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*)) и 160 mg валсартан (*valsartan*).

Помощни вещества с известно действие:

	10 mg/80 mg филмирани таблетки	20 mg/80 mg филмирани таблетки	10 mg/160 mg филмирани таблетки	20 mg/160 mg филмирани таблетки
лактоза	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Валсарос 10 mg/80 mg филмирани таблетки: тъмно розови, кръгли, леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение К4 върху едната страна на таблетката. Диаметър на таблетката: 8,7-9,3 mm.

Валсарос 20 mg/80 mg филмирани таблетки: тъмно розови, продълговати, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки, с релефно обозначение К3 върху едната страна на таблетката. Размери на таблетката: 14,7-15,3 mm x 6,7-7,3 mm.

Валсарос 10 mg/160 mg филмирани таблетки: тъмно розови, елипсовидни, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с релефно обозначение К2 от едната страна на таблетката. Размери на таблетката: 16,7-17,3 mm x 7,7-8,3 mm.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160700/01/02/03
Разрешение №	20337-70, 03-11-2025
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	



Валсарос 20 mg/160 mg филмирани таблетки: светло кафяво-жълти, елипсовидни, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с релефно обозначение K1 върху едната страна на таблетката. Размери на таблетката: 16,7-17,3 mm x 7,7-8,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Валсарос е показан като заместителна терапия за тези пациенти, които са адекватно контролирани с валсартан и розувастатин, приемани едновременно, в същата доза както в комбинацията за лечение на хипертония при възрастни пациенти, за които се очаква да имат висок риск за пръв сърдечносъдов инцидент (за предотвратяване на големи сърдечносъдови инциденти) като допълнение към корекцията на други рискови фактори или съвпада с едно от следните условия:

- първична хиперхолестеролемия (включително тип IIa хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb)
- хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението.

Препоръчителната доза Валсарос е една таблетка дневно.

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начална терапия.

Преди преминаването към Валсарос, пациентите трябва да бъдат контролирани на стабилни дози на монокомпонентите, приемани по същото време. Дозата на Валсарос трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на смяната.

Ако е необходима промяна на дозировката на някое от активните вещества на комбинацията с фиксирани дози поради някаква причина (например новодиагностицирано свързано заболяване, промяна на състоянието на пациента, или поради лекарствени взаимодействия), трябва да се използват отделни компоненти, за да се определи дозировката.

Допълнителна информация за специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Употребата на Валсарос при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Не се налага коригиране на дозата за възрастни пациенти с креатинов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.4 и 5.2). Едновременната употреба на валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.5).

Пациенти с чернодробно увреждане



Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh от 7 или по-ниска. Въпреки това повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Валсарос е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3), с тежко чернодробно увреждане, с билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната доза на валсартан не трябва да надвишава 80 mg.

Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 5.2).

Генетичен полиморфизъм

Известно е, че специфични типове на генетичен полиморфизъм могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат такъв специфичен тип полиморфизъм е препоръчителна по-ниска дневна доза на розувастатин.

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на няколко транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се приема едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинации от ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точка 4.4 и 4.5). Когато е възможно е необходимо да се обмисли алтернативно лечение и ако е необходимо да се обмисли временно прекратяване на терапията с розувастатин. В ситуации, при които едновременния прием на тези лекарствени продукти с розувастатин не може да се избегне, е необходима внимателна преценка на ползата и риска от съпътстващото лечение и корекция на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Валсарос при деца под 18 години не са установени. Валсарос не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активно чернодробно заболяване, включително неуточнено продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на някоя серумна трансаминаза 3 пъти над горната граница на нормата (ULN).
- Тежко бъбречно увреждане (креатинов клирънс <30 ml/min).
- Миопатия.
- При пациенти, приемащи едновременно комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).
- Едновременно лечение с циклоспорин.
- По време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Едновременната употреба на валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (виж точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е доказана да предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (виж точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреждания при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Оценка на бъбречната функция трябва да се направи по време на рутинно проследяване при пациенти обичайно лекувани с 30 или 40 mg.

Липсват данни за безопасна употреба при пациенти с креатининов клирънс $< 10 \text{ mL/min}$ и при провеждащи диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ mL/min}$. (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременната употреба на АРБ – включително валсартан – или на АСЕ инхибитори с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3 и 4.5).

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек безопасната употреба на валсартан не е установена.

Краткосрочно приложение на валсартан при дванадесет пациенти с реновазална хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на уреята в кръвта (BUN).

Независимо от това други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациентите, лекувани с валсартан.

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на валсартан при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат



нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчват. Стойностите на калия трябва да се мониторираят съответно.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, като тези, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечение с валсартан може да възникне симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемният дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с валсартан, например чрез намаляване на дозата на диуретиците.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура напр. миалгия, миопатия и по-рядко – рабдомиолиоза, са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при комбинираното им използване. Както при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, докладваната честота на рабдомиолиза, асоциирана с розувастатин при пост-маркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител на увеличение на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (повече от 5 пъти горната граница на нормата) тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК (повече от 5 пъти горната граница на нормата) не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

Валсарос, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да бъде предписван с особено внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на миопатия/ рабдомиолиза. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане,
- хипотиреоидизъм,
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване,
- установена мускулна токсичност към други HMG-CoA инхибитори на редуктазата или фибрати,
- злоупотреба с алкохол,
- пациенти на възраст над 70 години,
- състояния, при които може да се наблюдава покачване на плазмените нива (вж. точка 4.2, 4.5 и 5.2)
- едновременно приложение на фибрати.

При подобни пациенти се препоръчва да се оцени риска от лечението и възможната полза и да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (повече от 5 пъти горната граница на нормата) не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (>5x горната допустима граница) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е ≤5x горната допустима граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира може да се помисли за повторно лечение с Валсарос или алтернативен HMG-CoA редуктазен инхибитор в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.



Има много редки съобщения за поява на имуно-медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечението с някои статини, включително розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично чрез нарастваща мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки спирането на лечението със статини.

При клиничните изпитвания на розувастатин не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с циклоспорин, производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това комбинацията между Валсарос и гемфиброзил не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Валсарос и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно изчислена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати лечението с дози от 30 mg и 40 mg е противопоказано. (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

Валсарос не трябва да се прилага едновременно форми за системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни от прекратяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на системна фузидова киселина се счита за съществено, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми на мускулна слабост, болки или чувствителност.

Терапията със статини може да бъде повторно въведена седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходима продължителна системна употреба на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Валсарос и фузидова киселина трябва да се вземе под внимание само за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Валсарос не трябва да се употребява при пациенти с остри сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотензия, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Миастения гравис или очна миастения

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Валсарос трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Валсарос трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.



Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Валсарос, лечението с Валсарос не трябва никога да се подновява при този пациент.

Ефекти върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Валсарос трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол или и/или са имали заболяване на черния дроб.

Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Валсарос трябва да бъде преустановен или дозата трябва да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата. Докладваната честота за сериозни чернодробни увреждания (заклучващи се главно в увеличени чернодробни трансаминази) при пост-маркетинговата употреба е по-висока при 40 mg дозировка.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с Валсарос.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при пациентите от азиатската раса е налице по-висока експозиция в сравнение с тези от кавказката (бялата) раса (вж. точка 4.2, точка 4.3 и точка 5.2)

Протеазни инхибитори

Наблюдавана е повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти, получаващи едновременно розувастатин и различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се вземе предвид както ползата от липидното понижаване при употребата на розувастатин при ХИВ пациенти, получаващи протеазни инхибитори, така и възможността за повишаване на плазмената концентрация на розувастатин при започване и повишаване на дозата на розувастатин, при пациенти третирани с протеазни инхибитори. Едновременната употреба с протеазни инхибитори не е препоръчителна, освен след корекция на дозата на розувастатин (вж. точка 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (виж точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статин трябва да бъде преустановена.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините са клас лекарства, който повишава кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което се изисква провеждането на подходящи мерки, както при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск при лечението със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. На пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol / L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), следва да назначи провеждане на клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

В проучването JUPITER, докладваната честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, най-вече при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L.

Първичен хипералдостеронизъм



Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с валсартан, тъй като тяхната система ренин-ангиотензин не е активирана.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Както при всички други вазодилататори е необходимо особено повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ОХКМ).

Бременност

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (АІІРА) не трябва да се започват по време на бременност. Освен, ако продължаването на терапията с АІІРА се счита за жизнено необходимо, на пациентките, които планират бременност, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АІІРА трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Анамнеза за ангиоедем

Съобщава се за случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с валсартан. Някои от тези пациенти са имали и преди това ангиоедем, при лечение с други лекарствени продукти, включително АСЕ инхибитори. Валсарос трябва да се спре незабавно при пациентите, които развият ангиоедем Валсарос и не трябва да се прилага отново.

Валсарос филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с Валсарос

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия между Валсарос и други лекарствени продукти.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Двойно блокиране на РААС с АРБ, АСЕ инхибитори или алискирен

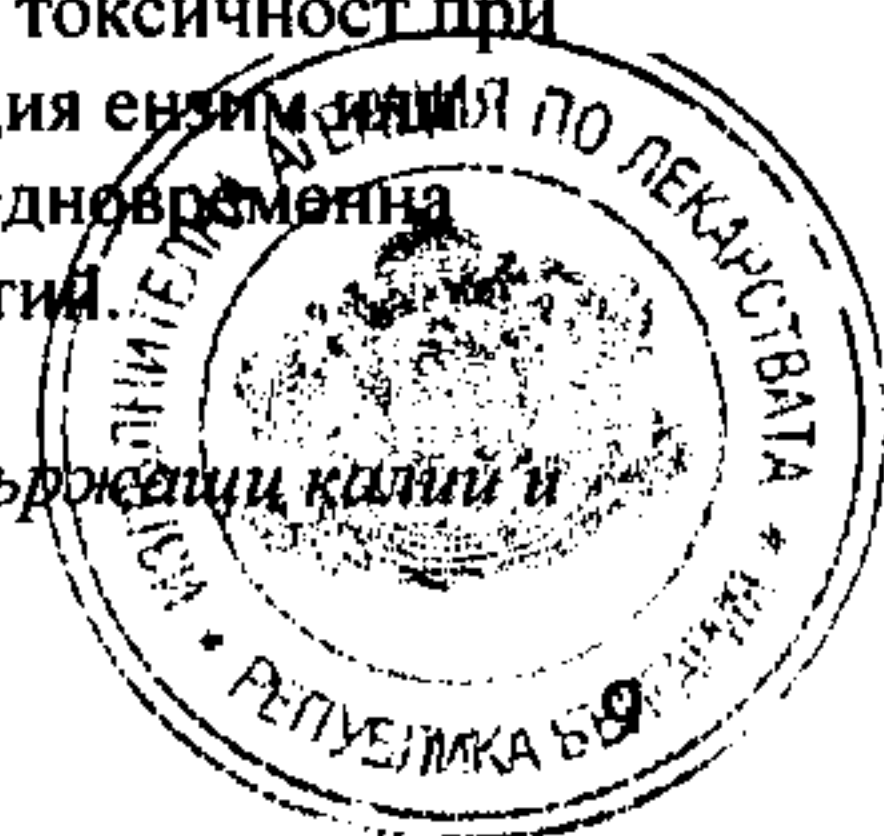
Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АІІРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и отслабване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Едновременна употреба не се препоръчва

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при едновременно прилагане на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан. Затова при едновременна употреба се препоръчва внимателно проследяване на серумните нивата на литий.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий



Ако лекарствени продукти, които повлияват нивата на калий се придписват едновременно с валсартан, се препоръчва контрол на плазмените нива на калий.

Изисква се специално внимание при едновременно приложение

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни НСПВС

Може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект, когато ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с НСПВС. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. По тази причина, се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Транспортери

Резултатите от in vitro проучване показва, че валсартан е субстрат на чернодробния транспортер за поемане OATP1B1/ OATP1B3 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Клиничната значимост на това откритие е неизвестна. Едновременното приложение с инхибитори на транспортера за поемане (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксияния транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.

Други

При проучвания за лекарствено взаимодействие с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия с валсартан или някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Педиатрична популация

При лечение на хипертония при деца и юноши, при които често пъти има и подлежаща бъбречна патология, се препоръчва повишено внимание при едновременно прилагане на валсартан с други вещества, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система и могат да доведат до повишаване на нивата на серумния калий. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани.

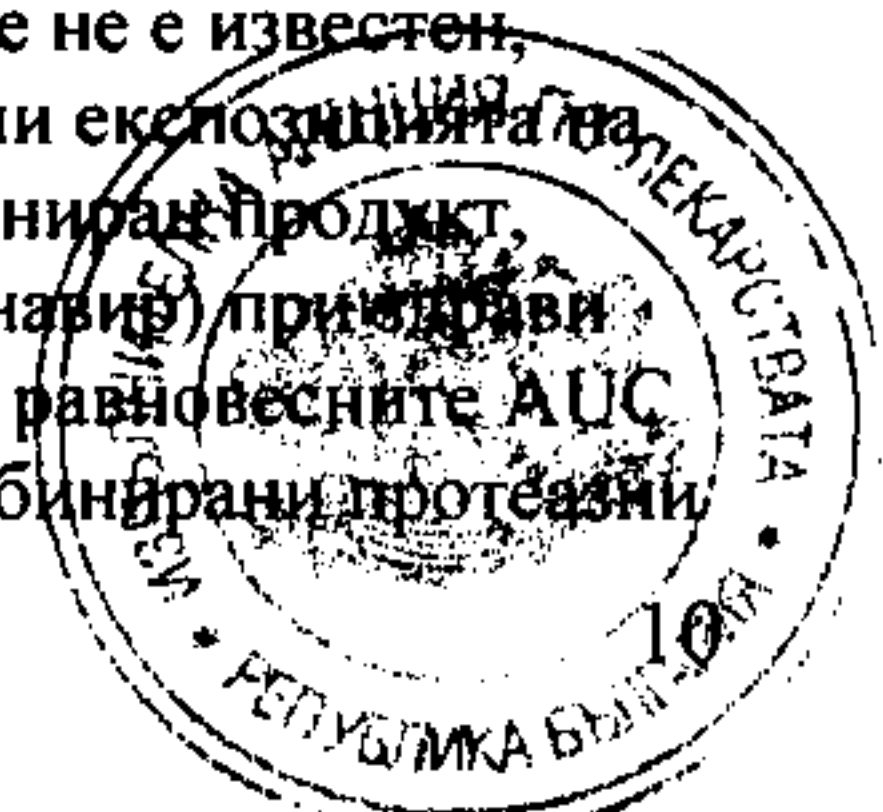
Взаимодействия, свързани с розувастатин

Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

Транспортни инхибитори: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително транспортер на чернодробното захващане OATP1B1 и ефлуксен транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини може да има за резултат повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 и Таблица 1).

Циклоспорин: При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин средните стойности на AUC са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти получаващи едновременно циклоспорин (виж точка 4.3). Едновременният прием не повлиява плазмената концентрация на циклоспорин.

Протеазни инхибитори: Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин. Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир / 100 mg ритонавир) при здрави доброволци се асоциира с приблизително три- и седем-кратно нарастване в равновесните AUC и C_{max} респективно. Едновременната употреба на розувастатин с някои комбинирани протеазни



инхибитори може да се има в предвид след внимателна преценка на дозата на розувастатин, базирана на очаквано повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 и Таблица 1).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC (виж точка 4.4). Данните от специфичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващите дози ($>$ или равни на 1g/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с HMG-CoA редуктазни инхибитори, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия и при монотерапия. Дози от 30 и 40 mg са противопоказани при едновременен прием на фибрати (вж. точка 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с доза 5 mg.

Езетимиб: Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб има за резултат 1,2-кратно увеличение на AUC на розувастатин при хиперхолестеролемични пациенти (Таблица 1). Въпреки това, фармакодинамични взаимодействия, определени като нежелани реакции, между Валсарос и езетимиб не могат да бъдат изключени (вж. точка 4.4).

Антиацид: Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил отслабен, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на Валсарос. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

Еритромицин: Едновременния прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаление на AUC и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, причинен от еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, не се очакват лекарствени взаимодействия като резултат от цитохром P450-медиран метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, изискващи корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1): Когато е необходим едновременен прием на розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават експозицията на розувастатин, дозата на розувастатин трябва да се коригира. Необходимо е да се започне с доза 5 mg веднъж дневно розувастатин, ако очакваното повишаване на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин няма да превишава съответстващата от 40 mg дневна доза розувастатин, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, като например 20 mg доза от розувастатин с гемифиброзил (1,9-кратно увеличение), и 10 mg доза от розувастатин с комбинация от атазанавир/ритонавир (3,1-кратно увеличение).

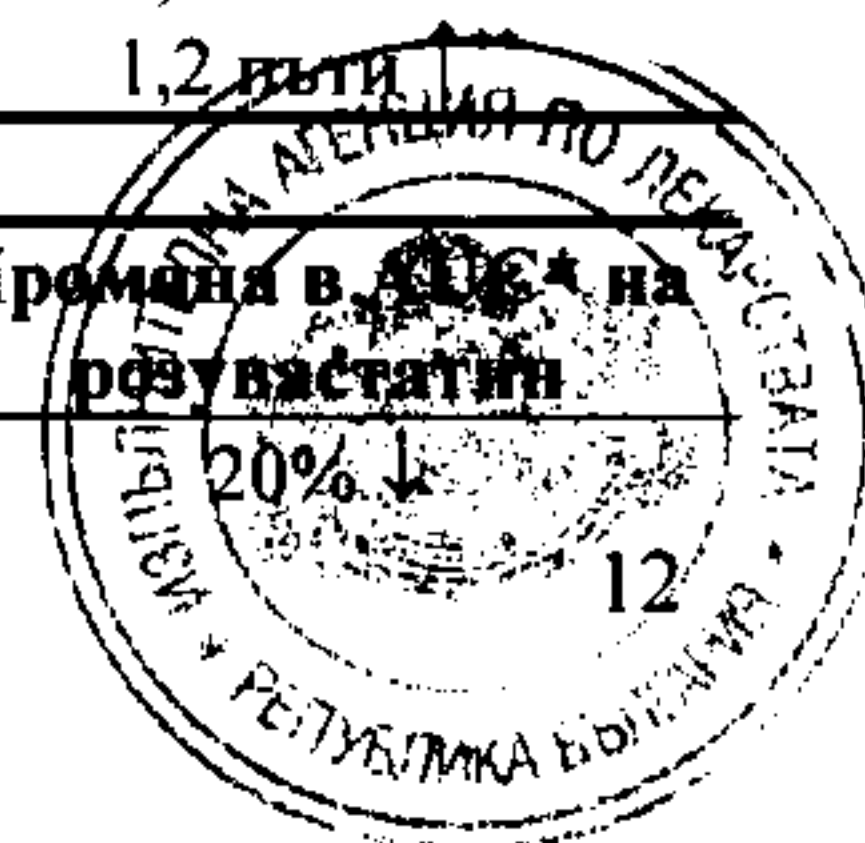
Тикагрелор: Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на СРК и рабдомиолиза.

Ако за лекарствен продукт се наблюдава, че повишава AUC на розувастатин по-малко от пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се внимава, ако дозата на розувастатин се увеличи над 20 mg.



Таблица 1. Ефект на лекарствени продукти, приети едновременно, върху експозицията на розувастатин (AUC; в намаляващ ред) от публикувани клинични изпитвания

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна на AUC* на розувастатин
Софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400 mg-100 mg- 100 mg) + воксилапревир (100 mg) ВД в продължение на 15 дни	10 mg, единична доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg ДД до 200 mg ДД, 6 месеца	10 mg ВД, 10 дни	7,1 пъти ↑
Даролутамид 600 mg ДД, 5 дни	5 mg, единична доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, ВД, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg ВД, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Роксадустат 200 mg ПД	10 mg, единична доза	2,9 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg ВД	10 mg, единична доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg ВД/ дасабувир 400 mg ДД, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти ↑
Терифлуномид	Не е налична	2,5 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg ВД, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg ВД, 7 дни	5 mg ВД, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg ДД, 17 дни	20 mg ВД, 7 дни	2,1 пъти ↑
Капматиниб 400 mg ДД	10 mg, единична доза	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Тафамидис 61 mg два пъти дневно на ден 1 и 2, последвано от веднъж дневно на ден 3 и 9	10 mg, единична доза	2,0 пъти ↑
Фостаматиниб 100 mg ДД	20 mg, единична доза	2,0 пъти ↑
Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Гемифиброзил 600 mg ДД, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Фебуксостад 120 mg ВД	10 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg ВД, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg ДД, 7 дни	10 mg ВД, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg ДД, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg ДД	Не е наличен	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg ВД, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg ВД, 14 дни	10 mg, ВД, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Намаляване на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Еритромицин 500 mg ЧД, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓



Байкалин 50 mg ТД, 14 дни

20 mg, единична доза

47% ↓

* Данните, представени като х-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното и самостоятелното приложение на розувастатин. Данните, представени като %-на промяна, представляват процентната разлика, отнесена към самостоятелното приложение на розувастатин.

Увеличението е показано като „↑“, намалението като „↓“.

**Няколко проучвания за взаимодействия са проведени с различна дозировка на розувастатин, таблицата показва най-значимите съотношения

AUC – площ под кривата, ВД = веднъж дневно; ДД = два пъти дневно; ТД = три пъти дневно; ЧД = четири пъти дневно; ПД = през ден

Следните лекарствени продукти/комбинации не са имали клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg 7 дни дозиране; Фенофибрат 67 mg ТД, 7 дни; Флуконазол 200 mg ВД, 11 дни; Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg ДД, 8 дни; Кетоконазол 200 mg ДД, 7 дни; Рифампицин 450 mg ВД, 7 дни; Силимарин 140 mg ТД, 5 дни.

Ефекти на розувастатин върху лекарствени продукти, приемани едновременно

Антагонисти на витамин К: Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата започването на лечение с Валсарос или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишение на International Normalised Ratio (INR). Прекъсването на лечението или намаляване на дозата на титриране с Валсарос може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия (ХЗТ): Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и хормонозаместваща терапия и затова подобен ефект не може да се изключи. Въпреки това тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била толерирана добре.

Други лекарствени продукти

Дигоксин: Въз основа на данните от специфични проучвания за лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значими взаимодействия с дигоксин.

Фузидова киселина: Не са провеждани проучвания за взаимодействие с розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното прилагане на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация. Ако лечението с фузидова киселина е необходимо, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Също така вижте точка 4.4.

Педиатрична популация: Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни. Машаба на взаимодействията при педиатричната популация не е известен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Валсарос е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Бременност

Свързани с розувастатин

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки. Тъй като холестеролът и други продукти на холестерол биосинтезата са важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приема трябва да бъде незабавно преустановен.

Свързани с валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АИРА) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АИРА е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до заключения; все пак, слабо повишаване на риска не може да се изключи. Въпреки, че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните антагонисти (АИРА) подобен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен, ако продължаването на лечението с АИРА се сметне за жизнено необходимо, пациентите, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АИРА трябва да се прекрати незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията при терапия с АИРА по време на втория и третия триместър може да доведе до фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“).

В случай че има експозиция на АИРА през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АИРА, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Валсарос е противопоказан по време на кърмене. Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин присъства в човешката кърма. Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Поради механизма на действие на розувастатин, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето.

Ограничени данни предполагат, че валсартан не се екскретира в човешката кърма. Въпреки това приемът на валсартан не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са провеждани проучвания с Валсарос за ефектите върху способността за шофиране. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на розувастатин, обикновено са леки и преходни. При контролираните клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

В контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежелани реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и е в съгласие с фармакологичния профил на валсартан. Честотата на НЛР не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така не показва връзка с пола, възрастта или расата.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Базирана на клинични проучвания и продължителен пост маркетингов опит, следната таблица показва профила на нежеланите реакции на розувастатин. Нежеланите реакции, изброени по-долу са класифицирани спрямо честотата и системо-органен клас (СОК).

- Много чести ($\geq 1/10$),
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$),
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$),
- Много редки ($< 1/10\,000$),
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

MedDRA системо-органни класове	Нежелани реакции	Честота	
		Валсартан	Розувастатин
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Тромбоцитопения	С неизвестна честота	Редки
	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения	С неизвестна честота	-
<i>Нарушения на имунната система</i>	Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем	-	Редки
	Свръхчувствителност, включително серумна болест	С неизвестна честота	-
<i>Ендокринни нарушения</i>	Захарен диабет ¹	-	Чести
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Повишен серумен калий, хипонатриемия	С неизвестна честота	-
<i>Психични нарушения</i>	Депресия	-	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие, замаяност	-	Чести
	Полиневропатия, загуба на паметта	-	Много редки
	Периферна невропатия, нарушения на съня (включително безсъние и кошмари)	-	С неизвестна честота
	Миастения гравис	-	С неизвестна честота
<i>Нарушения на очите</i>	Очна миастения	-	С неизвестна честота



Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Нечести	-
Съдови нарушения	Васкулит	С неизвестна честота	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнеа	-	С неизвестна честота
	Кашлица	Нечести	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Нечести	Чести
	Гадене	-	Чести
	Запек	-	Чести
	Панкреатит	-	Редки
	Диария	-	С неизвестна честота
	Интестинален ангиоедем	Много редки	-
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит	-	Много редки
	Жълтеница	-	Много редки
	Повишени чернодробни трансаминази	-	Редки
	Повишение на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин	С неизвестна честота	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, пруритус	С неизвестна честота	Нечести
	Уртикария	-	Нечести
	Синдром на Stevens-Johnson	-	С неизвестна честота
	Ангиоедем	С неизвестна честота	-
	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	-	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	С неизвестна честота	Чести
	Миопатия (включително миозит), лупус-подобен синдром, руптура на мускул	-	Редки
	Рабдомиолиза	-	Редки
	Артралгия	-	Много редки
	Имуно-медирана некротизираща миопатия	-	С неизвестна честота
	Нарушения на сухожилията, понякога усложнени от разкъсване	-	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия	-	Много редки
	Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин	С неизвестна честота	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Гинекомастия	-	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	-	Чести
	Оток	-	С неизвестна честота
	Умора	Нечести	-

1 Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$, ИТМ $>30 \text{ kg/m}^2$, повишени триглицериди, анамнеза на хипертони).



Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции зависи от дозата на лекарството.

Описание на определени нежелани реакции

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при <1% от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението и не е доказано да предшества остро и прогресивно бъбречно заболяване. От прегледа на данните при клиничните опити и пост-маркетинговите проучвания до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, третирани с розувастатин е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата въздействия върху скелетната мускулатура като напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза с или без остро бъбречна недостатъчност, са установени при пациенти лекувани с розувастатин - във всички терапевтични дози, особено в дози > 20 mg.

Дозо-зависимо увеличение на нивото на СК е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; множеството от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши (>5 x горната граница на нормата) лечението трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансаминазите, свързано с дозировката е наблюдавано при малък брой пациенти на розувастатин; по-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

- Сексуална дисфункция
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни бъбречни и чернодробни увреждания (основно - увеличени чернодробни трансаминази) е по- висока при 40 mg дозировка.

Педиатрична популация

При 52-седмично клинично проучване при деца и юноши се наблюдава по-често в сравнение с възрастни повишаване на креатин киназата >10 x горна граница на нормата и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност (вж. точка 4.4). От друга страна, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с този при възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите. От първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус. В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се предприеме заместване с обемозаместващи и солеви разтвори. Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Няма специфично лечение в случай на предозиране. При предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се започнат поддържащи мерки според нуждата. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се следят. Малко е вероятно хемодиализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидопонижаващи средства, инхибитори на HMG-CoA редуктазата, други комбинации, АТС код: C10BX10.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ1 рецептора, отколкото към АТ2 рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечносъдовата регулация.

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6% срещу 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан, и 19,0% от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$).

Хипертония



Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием реален антихипертензивен ефект е налице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

Други: двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостарон (RAAS)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Розувастатин

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростта на ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основно въздействие розувастатин оказва върху черния дроб, органът в който се извършва намаляване нивото на холестерол.



Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, не HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (виж Таблица 3). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 2 - Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)

Доза	N	LDL-C	Общ-C	HDL-C	TG	неHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-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

Терапевтичният отговор към лечението се забелязва до 1 седмица от началото на терапията и 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

Розувастатин е ефективен при възрастни хора, страдащи от хиперхолестеролемия с или без хипертриглицеридемия, независимо от расова принадлежност, пол или възраст и при специални групи като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

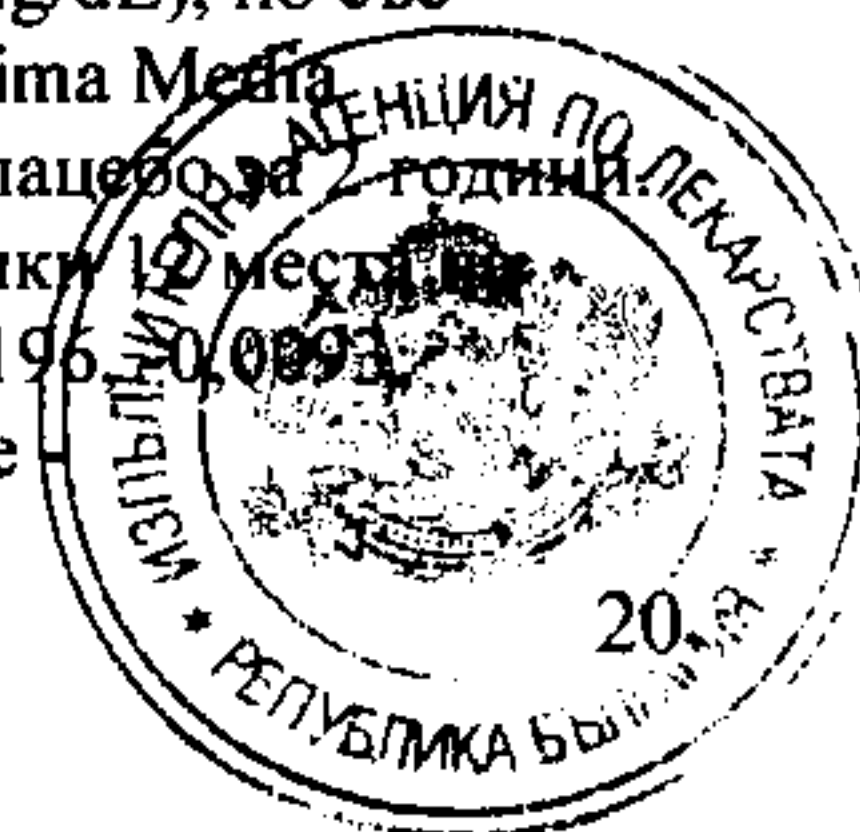
Обобщените данни от III фаза на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациенти с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l) според определените от Европейската Общност по Атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998); Около 80% от пациентите на 10 mg са достигнали желаните стойности на LDL-C (<3 mmol/l) според EAS.

В едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата, 435 пациента с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са лекувани с 20 до 80 mg. Всички дозировки показват положителен резултат върху липидните показатели. След достигане на дневна доза от 40 mg (12 седмично лечение) LDL-C намалява с 53%. Тридесет и три процента (33%) от пациентите достигат стойностите на LDL-C според EAS (<3 mmol/l).

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациента с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са отчетени резултатите от приемане на 20-40 mg розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22%.

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти, розувастатин показва адитивна ефективност при намаляване на триглицеридите, когато е приеман в комбинация с фенофибрат и увеличение на нивото на HDL-C в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В едно мултицентрово, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR), 984 пациенти между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск <10% за 10 г) и със средни LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на CIMT (Carotid Intima Media Thickness) бяха рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забави прогресията на максималното CIMT на всички 12 месечни каротидните артерии в сравнение с плацебо -0,0145 mm/година [95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Промяната спрямо изходните стойности за розувастатин групата е



0,0014 mm/година (1,12%/година (несигнификантно) в сравнение с плацебо групата с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12%/година ($p < 0,0001$)). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижението на CIMT нивата и понижения риск от сърдечносъдови събития.

Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (вж. точка 4.2).

В проучването Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) е оценяван ефектът на розувастатин върху развитието на големи атеросклеротични сърдечносъдови инциденти е оценяван при 17 802 мъже (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо ($n=8\,901$) или розувастатин 20 mg веднъж дневно ($n=8\,901$) и са проследявани при средна продължителност от 2 години.

Концентрацията на LDL-холестерола е намалена с 45% ($p < 0,001$) в групата на розувастатин в сравнение с плацебо групата.

При post-hoc анализ на лица в групата на висока степен на риск с основния резултат Framingham $> 20\%$ (1558 лица) има значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ($p = 0,028$) при лечението с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаляване на риска в случай на 1000 пациенто-години е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високо-рискова група ($p = 0,193$). При post-hoc анализ на лица в подгрупа с висока степен на риск (9302 лица общо) с изходен риск SCORE $\geq 5\%$ (екстраполирани да се включат над 65 години) има значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ($p = 0,0003$) при лечението с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаление на риска в случаите е била 5,1 на 1 000 пациенто-години. Общата смъртност е непроменена в тази висока рискова група ($p = 0,076$).

В проучването JUPITER 6,6% от групата на розувастатин и 6,2% от плацебо групата пациенти, са преустановили използването на изпитваното лекарство поради нежелана реакция. Най-честите нежелани реакции, които довеждат до прекратяване на лечението са: миалгия (0,3% при розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% при розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% при розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани реакции с честота по-голяма или равна на плацебо са инфекция на пикочните пътища (8,7% при розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% при розувастатин, 7,2% плацебо), болки в гърба (7,6% при розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% при розувастатин, 6,6% плацебо).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Валсартан

След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерено чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след храна и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на с или без храна.

Розувастатин

Максимални плазмени нива на розувастатин се достигат 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение



Валсартан

Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Розувастатин

Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Розувастатин се свързва с плазмените протеини, предимно албумина, приблизително в 90%.

Биотрансформация

Валсартан

Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Розувастатин

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450 обусловен метаболизъм. CYP 2C9 е основния изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-дезметил и лактон. N-дезметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактонът се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.

Елиминиране

Валсартан

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ ч и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазмения клирънс на валсартан е приблизително 2 l/ч, а бъбречния клирънс е 0,62 l/ч (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Розувастатин

Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5 % се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 20 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коefficient на вариабилност 21,7 %). Както при други инхибитори на редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност/нелинейност

Розувастатин

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно дозиране.

Специални популации:

Възраст и пол



Възрастта или полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е подобен на този на възрастни доброволци (вж. "Педиатрична популация" по-долу).

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци), се наблюдава двукратно повишаване в средната AUC и C_{max} , отколкото при индивиди от кавказката раса. При индийци е налице повишаване на AUC и C_{max} 1,3 пъти. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и от черната раса няма клинично значими различия.

Бъбречно увреждане

В едно проучване на лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лица с тежко увреждане обаче (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) са имали 3-кратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на N-дезметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Поради тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс $> 10 \text{ mL/min}$). Липсват данни за безопасна употреба при пациентите с креатининов клирънс $< 10 \text{ mL/min}$ и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и няма вероятност да бъде отстранен чрез диализа.

Чернодробно увреждане

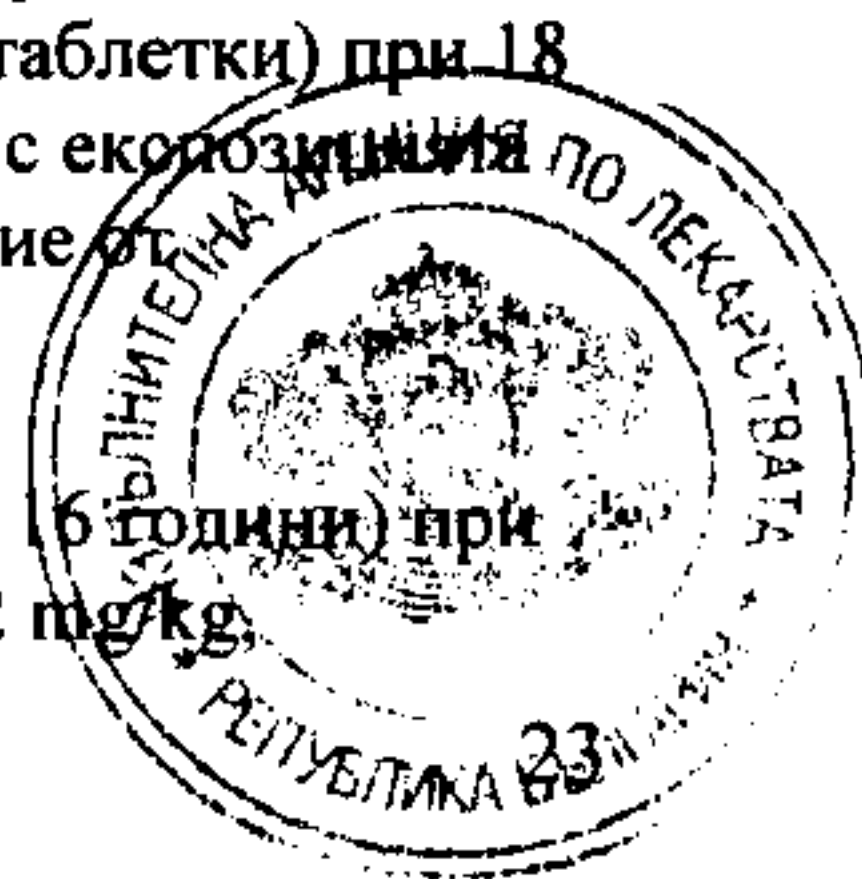
В едно проучване на лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат по Child-Pugh 7 или по-нисък. При двама пациенти с тежко чернодробно увреждане (резултат по Child-Pugh 8 и 9), системната експозиция е била увеличена най-малко два пъти в сравнение с лица с по-нисък резултат по Child-Pugh. Няма данни за пациенти с резултат по Child-Pugh над 9.

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не претърпяват никакви биотрансформации. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Валсартан не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 години не са напълно характеризирани. Едно малко фармакокинетично проучване с розувастатин (приеман под формата на таблетки) при 18 педиатрични пациенти показват, че експозицията при деца изглежда сравнима с експозицията при възрастни пациенти. Освен това резултатите показват, че голямо отклонение от пропорционалност на дозата не се очаква.

В едно проучване с 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години) при еднократно прилагане на валсартан под формата на суспензия (средно: 0,9 до 2 mg/kg,



максимална доза 80 mg) клирънсът (литри/час/kg) на валсартан е сравним между отделните възрасти от 1 до 16 години и подобен на този при възрастни пациенти, приемащи същите дози.

Генетичен полиморфизъм

Разпределение на HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително розувастатин, включва OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. При пациенти с SLCO1B1 (OATP1B1) и / или ABCG2 (BCRP) генетични полиморфизми съществува риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуални полиморфизми на SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA са свързани с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотипове на SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Това специфично определяне на генотипа не е установено в клиничната практика, но за пациенти, за които е известно, че имат тези видове полиморфизми, се препоръчва по-ниска дневна доза на розувастатин.

Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Валсартан

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (виж точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg)

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на уреята в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в сравними дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишаване на уреята и креатинина.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юктагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юктагломерулни клетки.

Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади плъхове (70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35% от максималната препоръчителна педиатрична доза 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирен



фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са били подложени на лечение през първите 13 дни от живота им.

Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, като понякога може да бъде удължен до 44 седмици след концепцията. Плъховете в ювенилното проучване на валсартан приемат валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да се изключат. Функционалното развитие на бъбрека е процес, който при хората продължава и през първата година от живота. Следователно, при деца на възраст <1 година не може да се изключи клинична значимост, докато при тези по-големи от 1 година предклиничните данни не показват никакви притеснения относно безопасността.

Розувастатин

Предклиничните данни не са показали повишен риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, токсичност след многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за въздействие върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са както следва: При проучванията за токсичността на многократните дози са открити хистопатологични промени на черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин са наблюдавани при мишки, плъхове, както и в по-малка степен с последици върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, тестикуларна токсичност е наблюдавана при маймуни и кучета, при по-високи дози. Репродуктивна токсичност е наблюдавана при плъхове, с намален брой на котилото, намалено тегло на котилото и оцеляване на малките се наблюдава при токсични за майката дози, като системните експозиции са няколко пъти над терапевтичните нива на експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Манитол
Повидон K25
Натриев лаурилсулфат
Жълт железен оксид (E172)

Филмово покритие на 10 mg/80 mg и 20 mg/80 mg филмирани таблетки:

Поли(винилов) алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Червен железен оксид (E172)

Филмово покритие на 10 mg/160 mg филмирани таблетки:

Поли(винилов) алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)



Филмово покритие на 20 mg/160 mg филмирани таблетки:

Поли(винилов) алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC//Al фолио): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 100 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Валсарос 10 mg/80 mg – Рег. №: 20160400

Валсарос 20 mg/80 mg – Рег. №: 20160401

Валсарос 10 mg/160 mg – Рег. №: 20160402

Валсарос 20 mg/160 mg – Рег. №: 20160403

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 05.12.2016

Дата на последно подновяване: 18.01.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

22 Август 2025



Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

