

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valarox, 10 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Valarox, 20 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Valarox, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane
Valarox, 20 mg + 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Valarox, 10 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 80 mg walsartanu.

Valarox, 20 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 80 mg walsartanu.

Valarox, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 160 mg walsartanu.

Valarox, 20 mg + 160 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 160 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	10 mg + 80 mg tabletki powlekane	20 mg + 80 mg tabletki powlekane	10 mg + 160 mg tabletki powlekane	20 mg + 160 mg tabletki powlekane
Laktoza	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Valarox, 10 mg + 80 mg, tabletki powlekane: ciemnoróżowe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym po jednej stronie oznakowaniem K4; średnica tabletki 8,7– 9,3 mm.

Valarox, 20 mg + 80 mg, tabletki powlekane: ciemnoróżowe, w kształcie kapsułki, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym po jednej stronie oznakowaniem K3; średnica tabletki 14,7 – 15,3 mm x 6,7-7,3 mm.

Valarox, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane: ciemnoróżowe, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym po jednej stronie oznakowaniem K2; średnica tabletki 16,7 – 17,3 mm x 7,7-8,3 mm.

Valarox, 20 mg + 160 mg, tabletki powlekane: jasnobrązowo-żółte, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym po jednej stronie

oznakowaniem K1; średnica tabletki 16,7 – 17,3 mm x 7,7-8,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Valarox jest wskazany jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową, którą należy kontynuować podczas leczenia.

Zalecana dawka produktu leczniczego Valarox, to jedna tabletka na dobę.

Produkt złożony nie jest wskazany w leczeniu początkowym.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Valarox, pacjenci powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Valarox, należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana, powiązana choroba, zmiana stanu pacjenta lub interakcja z innymi lekami) konieczna jest zmiana dawki któregośkolwiek ze składników produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne substancje czynne, aby określić dawkowanie.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji:

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie produktu leczniczego Valarox u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane dla wszystkich dawek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2). Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na rozuwastatynę u pacjentów z wynikiem

wynoszącym 7 lub mniej w skali Childa-Pugha. Obserwowano jednak zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej u osób z wynikiem wynoszącym 8 i 9 punktów w skali Childa-Pugha (patrz punkt 5.2).

U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak doświadczeń u pacjentów z wynikiem w skali Childa-Pugha powyżej 9 punktów. Produkt leczniczy Valarox jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3), z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

Różnice etniczne

Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę obserwowano u osób pochodzenia azjatyckiego (patrz punkt 5.2).

Polimorfizm genetyczny

Znane są szczególne rodzaje polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują takie szczególne rodzaje polimorfizmu, zalecana jest mniejsza dawka dobową rozuwastatyny.

Leczenie skojarzone

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) zwiększa się, gdy rozuwastatyna jest stosowana jednocześnie z niektórymi lekami, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym skojarzenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli to możliwe, należy brać pod uwagę alternatywne leki a w razie konieczności rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W przypadku gdy zachodzi konieczność podania powyższych leków jednocześnie z rozuwastatyną, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z równoczesnym leczeniem oraz dostosowanie dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Valarox u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Valarox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; (patrz punkt 6.1);
- Czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśnione, utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz jakiegokolwiek podwyższenie aktywności aminotransferaz przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Miopatia.
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie skojarzenie sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5),
- Jednoczesne leczenie cyklosporyną.
- Ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valarox z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny (w szczególności 40 mg) obserwowano białkomocz, zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym, który w większości przypadków miał charakter okresowy lub przemijający. Nie stwierdzono, aby białkomocz prognozował wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu do obrotu ciężkie działania niepożądane związane z nerkami zgłaszane są częściej po podaniu dawki 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 30 lub 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Obecnie brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i u pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując walsartan w tej grupie pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Równoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (ARB) - w tym walsartanu - lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością nerek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy dokładnie monitorować. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz AIIRA.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym wtórnym w stosunku do jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej nie wywołało żadnych znaczących zmian dotyczących hemodynamiki nerek, stężenia kreatyniny czy azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki wpływające na system renina-angiotensyna-aldosteron mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem, zaleca się regularną kontrolę czynności nerek.

Stan po przeszczepieniu nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.). Należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek diuretyków, w rzadkich przypadkach, po rozpoczęciu leczenia walsartanem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze.

Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, a w szczególności dawkami większymi niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5), dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA częstość występowania rabdomiolizy związanej z rozuwastatyną, zgłaszana po wprowadzeniu leku do obrotu, była większa u pacjentów przyjmujących dawki 40 mg.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywność kinazy kreatynowej (ang. Creatine Kinase, CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieje jakakolwiek inna alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przekracza GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że wyjściowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, nie należy rozpoczynać leczenia.

Przed leczeniem

Valarox, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rabdomiolizy po zastosowaniu rozuwastatyny. Do tych czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym;
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem;
- nadużywanie alkoholu;
- wiek powyżej 70 lat;
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2);
- jednoczesne stosowanie fibratów.

W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko względem możliwych korzyści wynikających z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub skurczy, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ($>5 \times$ GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest $<5 \times$ GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-*

mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia niektórymi statynami, w tym rozuwastatyną, lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteaz i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu leczniczego Valarox i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu leczniczego Valarox i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawkach 30 mg i 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane. (Patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu leczniczego Valarox nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu przyjmowania kwasu fusydowego. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (także śmiertelne) u pacjentów leczonych takim skojarzeniem (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valarox i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Produktu leczniczego Valarox nie należy stosować u pacjentów, u których występuje ostry, ciężki stan, wskazujący na miopatię lub sprzyjający rozwojowi niewydolności nerek w wyniku rhabdomyolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, duży zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawek).

Miastenia lub miastenia oczna

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Valarox. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Podczas stosowania rozuwastatyny występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS ang. Stevens-Johnson syndrome) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Valarox i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania produktu leczniczego Valarox, nie należy nigdy ponownie stosować tego produktu leczniczego u pacjenta.

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, Valarox należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną oraz po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Valarox należy odstawić lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Valarox, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest większa niż 3 x GGN. Ilość poważnych incydentów wątrobowych (głównie podwyższonej aktywności aminotransferaz) zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po dawce 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Valarox należy leczyć chorobę podstawową.

Różnice etniczne

Badania farmakokinetyczne wykazują zwiększoną ekspozycję u osób pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory proteaz

U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści płynące ze zmniejszenia stężenia lipidów przez rozuwastatynę u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku leczenia i podczas zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, bez dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy zakończyć leczenie statyną.

Cukrzyca

Niektóre badania wskazują, że statyny, jako grupa leków, zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą w przyszłości wywołać hiperglikemię wymagającą leczenia przeciwcukrzycowego. Ryzyko to jest jednak zrównoważone przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego, toteż nie powinno być powodem do przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) powinni podlegać ocenie klinicznej i biochemicznej, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo, przeważnie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l).

Hiperaldosteronizm pierwotny

Nie należy stosować walsartanu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Tak jak w przypadku wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki

dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE.

Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valarox u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Valarox tym pacjentom.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące produktu złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Valarox i innych produktów leczniczych.

Interakcje związane z walsartanem

Podwójna blokada układu RAA za pomocą AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. W związku z brakiem doświadczeń z równoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, takie skojarzenie nie jest zalecane. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeżeli produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu jest stosowany w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ, może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Białka transportujące

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

Inne

W badaniach dotyczących interakcji leków nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z którąkolwiek z następujących substancji: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, glibenklamidem.

Dzieci i młodzież

W nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży, u których często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych substancji hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

Związane z rozuwastatyną

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na rozuwastatynę

Inhibitory transportu: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 oraz transportera wypływu odkomórkowego BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i produktów leczniczych będących inhibitorami tych białek transportowych może spowodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

Cyklosporyna: Podczas leczenia skojarzonego rozuwastatyną i cyklosporyną, wartość AUC dla rozuwastatyny była około siedmiokrotnie większa niż obserwowana u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących cyklosporynę jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteaz: Jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1), choć dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo w badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i leku złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru) powodowało około trzykrotne zwiększenie wartości AUC i siedmiokrotne zwiększenie wartości C_{max} rozuwastatyny w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie z niektórymi skojarzeniami inhibitorów proteazy można brać pod uwagę po ostrożnym rozważeniu dostosowania dawki rozuwastatyny w oparciu o przewidywane zwiększenie ekspozycji na nią (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych ze swoistych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów

i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te mogą same powodować miopatię. Dawki 30 mg i 40 mg są przeciwwskazane w przypadku jednoczesnego stosowania fibratów (patrz punkty 4.3 i 4.4). Pacjenci ci powinni również zacząć od leczenia dawki 5 mg.

Ezetymib: U pacjentów z hipercholesterolemią jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny (Tabela 1). Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (w postaci działań niepożądanych) między produktem leczniczym Valarox i ezetymibem (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej kwas solny zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Valarox. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC i o 30% wartości C_{max} rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

Enzymy układu cytochromu P450: Wyniki badań *in vivo* i *in vitro* wskazują, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. Z tego względu nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) i ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawkę rozuwastatyny należy zmodyfikować. Jeżeli oczekiwany jest co najmniej 2-krotny wzrost ekspozycji (AUC), leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg rozuwastatyny raz na dobę. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie była większa niż uzyskiwana po podaniu rozuwastatyny w dawce dobowej 40 mg, bez powodujących interakcję produktów leczniczych, np. podanie 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotne zwiększenie ekspozycji) oraz 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (3,1-krotne zwiększenie ekspozycji).

Tikagrelor: Tikagrelor może wpływać na wydalenie rozuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko akumulacji rozuwastatyny. Chociaż dokładny mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach, równoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, wzrostu aktywności CPK (kinaza fosfokreatynowa) i rhabdmiolizy.

Jeśli zaobserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, należy jednak zachować ostrożność, podczas zwiększania dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1. Wpływ równolegle stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych

2-krotny lub większy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg) + Woksylaprewir (100 mg) raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotne ↑

przez 15 dni		
Cyklosporyna 75 mg BID do 200 mg BID, przez 6 miesięcy	10 mg OD, przez 10 dni	7,1-krotne ↑
Darolutamid 600 mg BID, przez 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2-krotne ↑
Regorafenib 160 mg, OD, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne ↑
Atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg OD, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotne ↑
Welpataswir 100 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne ↑
Ombitaswir 25 mg / parytaprewir 150 mg / Rytonawir 100 mg OD/ dazabuwir 400 mg BID, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotne ↑
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg OD, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne ↑
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg OD, przez 7 dni	5 mg OD, przez 7 dni	2,2-krotne (↑)
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg BID, przez 17 dni	20 mg OD, przez 7 dni	2,1-krotne ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne ↑
Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcje	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Gemfibrozyl 600 mg BID, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotne ↑
Eltrombopag 75 mg OD, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotne ↑
Darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg BID, przez 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotne ↑
Typranawir 500 mg / rytonawir 200 mg BID, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑
Dronedaron 400 mg BID	Niedostępny	1,4-krotne ↑
Itrakonazol 200 mg OD, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑ **
Ezetymib 10 mg OD, przez 14 dni	10 mg, OD, przez 14 dni	1,2-krotne ↑**
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcje	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg QID, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, przez 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓
*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny.		
Zwiększenie zostało oznaczone symbolem “↑”, a zmniejszenie – symbolem “↓”.		
**Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję		
AUC = pole pod krzywą; OD = raz/dobę; BID = dwa razy/dobę; TID = trzy razy/dobę; QID = cztery razy/dobę		

Następujące produkty lecznicze i (lub) skojarzenia produktów leczniczych nie miały klinicznie istotnego wpływu na współczynnik AUC rozuwastatyny podczas jednoczesnego podawania: Aleglitazar 0,3 mg przez 7 dni; Fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni; Flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni; Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 8 dni; Ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni; Ryfampina 450 mg raz/dobę, przez 7 dni; Sylimaryna 140 mg trzy razy/dobę, przez 5 dni.

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Antagoniści witaminy K: Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami

witaminy K (np. warfaryną lub innym kumarynowym lekiem przeciwzakrzepowym) może powodować zwiększenie wartości INR (międzynarodowy wskaźnik normalizowany). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie wartości INR. W takiej sytuacji należy odpowiednio kontrolować wartość tego wskaźnika.

Doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradiolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków stosowanych jako HTZ, dlatego też nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak takie skojarzone leczenie stosowano powszechnie u kobiet w badaniach klinicznych i było ono dobrze tolerowane.

Inne leki:

Digoksyna: W oparciu o dane z badań dotyczących swoistych interakcji, nie oczekuje się występowania istotnych klinicznie interakcji z digoksyną.

Kwas fusydowy: ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania kwasu fusydowego podawanego ogólnoustrojowo i statyn. Mechanizm tej interakcji nie jest jeszcze znany (interakcja farmakodynamiczna, farmakokinetyczna czy mieszana). Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym śmiertelne) u pacjentów przyjmujących takie skojarzenie. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego (patrz także punkt 4.4).

Dzieci i młodzież: Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres i stopień interakcji u dzieci i młodzieży nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Valarox jest przeciwwskazany w ciąży i w czasie karmienia piersią.

Ciąża

Związane z rozuwastatyną

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Ponieważ cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyściami płynącymi z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego produktu leczniczego, leczenie należy natychmiast przerwać.

Związane z walsartanem

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Mimo że brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki

przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Rozuwastatyna przenika do mleka samic szczura. Brak danych dotyczących przenikania rozuwastatyny do mleka kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc. na dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. (obliczenia zakładają doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu Valarox na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia, co należy wziąć pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość działań niepożądanych była porównywalna z grupą placebo i zgodna z farmakologicznym działaniem walsartanu. Częstość działań niepożądanych nie miała związku z dawką lub czasem trwania leczenia, a także z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych oraz bogatego doświadczenia zgromadzonego po wprowadzeniu do obrotu, w poniższej tabeli przedstawiono profil działań niepożądanych rozuwastatyny. Działania niepożądane wyszczególnione poniżej zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz klasyfikacji układów i narządów.

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane opisywane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach laboratoryjnych wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość	
		Walsartan	Rozuwastatyna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Częstość nieznana	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia	Częstość nieznana	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy	-	Rzadko
	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza	Częstość nieznana	-
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ¹	-	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia	Częstość nieznana	-
Zaburzenia psychiczne	Depresja	-	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	-	Często
	Polineuropatia, utrata pamięci	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)	-	Częstość nieznana
	Miastenia	-	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Miastenia oczna	-	Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	-
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie naczyń krwionośnych	Częstość nieznana	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	-	Częstość nieznana
	Kaszel	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Niezbyt często	Często
	Nudności	-	Często
	Zaparcia	-	Często
	Zapalenie trzustki	-	Rzadko
	Biegunka	-	Częstość nieznana
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	-	Bardzo rzadko
	Żółtaczką	-	Bardzo rzadko
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	-	Rzadko
	zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny	Częstość nieznana	-

	w surowicy krwi		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Częstość nieznana	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Częstość nieznana
	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	-
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	-	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	Częstość nieznana	Często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni), zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia	-	Rzadko
	Rabdomioliza		Rzadko
	Ból stawów	-	Bardzo rzadko
	Immunozależna miopatia martwicza	-	Częstość nieznana
	Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem	-	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwiomocz	-	Bardzo rzadko
	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Częstość nieznana	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	-	Często
	Obrzęk	-	Częstość nieznana
	Zmęczenie	Niezbyt często	-

¹ Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działanie na nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Przesunięcie ilości białka w moczu od „brak” lub „śląd” do „++” lub więcej stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie ustępuje podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a badania kliniczne wykazały niewielką częstość występowania tego objawu.

Działanie na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a w szczególności w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśniowe, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości $> 5 \times$ GGN, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Działanie na wątrobę: Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia czynności seksualnych,
- w pojedynczych przypadkach - śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

Dzieci i młodzież

Zwiększenie stężenia kinazy kreatyniny $>10 \times$ GGN (górną granicę normy) i objawy ze strony mięśni występujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami, profil bezpieczeństwa rozuwastatyny u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie podać środki zwiększające objętość krwi krążącej.

Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy.

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania leku. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie potrzeby - podtrzymujące. Konieczne jest monitorowanie czynności wątroby oraz aktywności CK. Hemodializa nie jest w tym przypadku skutecznym sposobem leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA, inne połączenia; kod ATC: C10BX10

Walsartan

Walsartan jest czynnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT₁. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT₁ za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT₂, co, jak się wydaje, równoważy wpływ na receptor AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności jako agonista dla receptora AT₁ i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), nazywanej również kininazą II, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, by leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie ($p < 0,05$) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorem ACE w wywiadzie, u 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny wystąpił kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$).

Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do obniżenia ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania dawek, działanie przeciwnadciśnieniowe jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągany w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z wystąpieniem nadciśnienia z „odbicia” lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z AIIRA.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz AIIRA.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz AIIRA (patrz punkt 4.4).

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub AIIRA u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, prowadząc do zmniejszenia całkowitej ilości cząsteczek VLDL i LDL.

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 2). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 2. Reakcja na zastosowaną dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb) (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

Dawka	N	LDL-C	Całkowity - C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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

Działanie lecznicze jest osiągane w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% pełnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią występującą z lub bez hipertriglicydemii, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, z 1998). Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l).

W dużym badaniu klinicznym, obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 mg do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki wykazały korzystne działanie na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C <3 mmol/l (które jest celem terapii wg zaleceń EAS) osiągnęło 33% pacjentów.

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 mg do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

Z badań klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wynika, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem zwiększa skuteczność zmniejszania stężenia triglicerydów oraz, że stosowanie jednocześnie z niacyną zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (METEOR), randomizowano 984 pacjentów w wieku 45-70 lat oraz z małym ryzykiem choroby wieńcowej (określanym w skali ryzyka Framingham jako < 10% przez ponad 10 lat), ze średnim stężeniem LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale z subkliniczną miażdżycą tętnic (rozpoznawaną na podstawie grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych [ang. Carotid Intima Media Thickness – CIMT]) do grupy otrzymującej 40 mg rozuwastatyny raz na dobę lub placebo przez 2 lata. Rozuwastatyna istotnie spowalniała odsetek progresji maksymalnej CIMT w 12 punktach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% CI -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła -0,0014 mm/rok [-0,12 %/rok (nieistotna)] dla rozuwastatyny w porównaniu do progresji +0,0131 mm/rok [1,12%/rok ($p < 0,0001$)] w przypadku placebo. Dotychczas nie wykazano bezpośredniej korelacji pomiędzy obniżeniem CIMT a zmniejszeniem ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu METEOR reprezentowała grupę niskiego ryzyka choroby wieńcowej serca i nie odzwierciedlała populacji docelowej dla rozuwastatyny 40 mg. Dawkę 40 mg należy przepisywać wyłącznie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią z grupy wysokiego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

W badaniu: Justification for the Use of Statins In Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (≥ 50 lat) i kobiet (≥ 60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo ($n=8901$) i grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę ($n=8901$), a średni czas trwania badania wynosił 2 lata.

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 45% ($p < 0,001$) w grupie stosującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo.

Analiza *post hoc* w podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka, u których wyjściowy wynik na skali ryzyka Framingham był większy niż 20% (1558 uczestników) wykazała znaczącą redukcję złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego ($p = 0,028$) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka ($p = 0,193$). Analiza *post hoc* w podgrupie wysokiego ryzyka (łącznie 9302 uczestników) z wyjściowym wynikiem na skali ryzyka SCORE $\geq 5\%$ (po ekstrapolacji w celu włączenia uczestników w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono znaczącą redukcję ryzyka w złożonym punkcie końcowym obejmującym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego ($p = 0,0003$) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka

($p = 0,076$).

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie stosującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie placebo), zapalenia nosa i gardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Walsartan

Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza stężenie walsartanu (mierzone jako pole powierzchni pod krzywą, AUC) o około 40%, oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po około 8 godzinach od podania stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

Rozuwastatyna

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 5 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

Walsartan

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie przedostaje się w dużym stopniu do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, która jest głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania frakcji LDL cholesterolu. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan

Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalane w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksymetabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieczynny farmakologicznie.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla enzymów układu cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie. W metabolizmie rozuwastatyny bierze udział głównie izoenzym CYP2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-

demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu jest uważany za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA.

Eliminacja

Walsartan

Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydany głównie z kałem (około 83% dawki) i z moczem (około 13% dawki), przeważnie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym, klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy - 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Rozuwastatyna

Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydana z moczem. Około 5% jest wydane w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Okres ten nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia wartość geometryczna klirensu osoczowego wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przy użyciu transportera błonowego OATP-C. Jest to ważny transporter w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniowość lub nieliniowość

Rozuwastatyna

Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu dawek dobowych.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna do farmakokinetyki u dorosłych ochotników (patrz „Dzieci i młodzież” poniżej).

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Rasa

Badania farmakokinetyki pokazują około dwukrotne zwiększenie średniej wartości AUC i $C_{\max}$ u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U ras azjatyckich i hinduskich stwierdza się około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i $C_{\max}$. Badania farmakokinetyczne nie wykazały istotnych klinicznie różnic między populacją rasy kaukaskiej i czarnej.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach u osób z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stwierdzono trzykrotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i dziewięciokrotne zwiększenie stężenia metabolitu N-demetylowego w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zgodnie z oczekiwaniami, substancja, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osocznego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirens kreatyniny <10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie można go usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę, u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej dwukrotne zwiększenie ekspozycji ustrojowej w porównaniu z pacjentami o mniejszej liczbie punktów w skali Childa-Pugha. Brak doświadczeń u pacjentów z wynikiem powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

Około 70% wchłoniętej dawki wydalone jest w żółci, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie podlega istotnemu metabolizmowi. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano podwojenie wartości AUC w porównaniu do osób zdrowych. Nie stwierdzono jednak żadnej zależności pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10-17 lat nie zostały w pełni określone. Niewielkie badanie farmakokinetyczne dotyczące stosowania rozuwastatyny (podawanej w postaci tabletek) przeprowadzone z udziałem 18 dzieci wykazało, iż ekspozycja na działanie leku u dzieci i młodzieży jest porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych. Dodatkowo, wyniki wskazują, że nie powinno być większych odchyłeń w odniesieniu do proporcjonalnych dawek.

W badaniu z udziałem 26 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio od 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalnie 80 mg), klirens walsartanu (l/h/kg) był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w tej samej postaci

Polimorfizm genetyczny

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Takie konkretne genotypowanie nie jest wykonywane w praktyce klinicznej, lecz u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego typu polimorfizmy, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirens kreatyniny <30 ml/min oraz pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie pacjentów. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirens kreatyniny >30 ml/min nie jest konieczna. Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walsartan

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów dawki toksyczne u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małych szerokonosych stosowanie porównywalnych dawek powodowało zbliżone zmiany, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny we krwi.

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) walsartanu w dawce wynoszącej zaledwie 1 mg/kg mc./dobę (co stanowi około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki dla dzieci i młodzieży, 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się podczas leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a sporadycznie może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki walsartanu do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). U ludzi czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia, dlatego nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane niekliniczne nie budzą zastrzeżeń w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci powyżej 1 roku życia.

Rozuwastatyna

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i możliwego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono swoistych badań wpływu na hERG. Działaniami niepożądanymi, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które występowały u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej w warunkach klinicznych, były: stwierdzone w badaniach toksyczności po wielokrotnym dawkowaniu zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny) u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu wpływ na pęcherzyk żółciowy u psów, ale nie u małych. Ponadto toksyczne działanie większych dawek leku na jądra obserwowano u małych i psów. W badaniach na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję, polegający na zmniejszeniu wielkości miotu, masy ciała i przeżycia nowo narodzonych szczurów, podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, gdy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż poziom terapeutyczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Mannitol
Powidon K25
Laurylosiarczan sodu
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka tabletki 10 mg + 80 mg i 20 mg + 80 mg:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka tabletki 10 mg + 160 mg:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka tabletki 20 mg + 160 mg:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PCV/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg + 80 mg: pozwolenie nr 23566

20 mg + 80 mg: pozwolenie nr 23567

10 mg + 160 mg: pozwolenie nr 23568

20 mg + 160 mg: pozwolenie nr 23569

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.11.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.06.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.03.2025