ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАЛАРОКС

(VALAROX®)

Склад:

діючі речовини: розувастатин, валсартан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину у вигляді розувастатину кальцію та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину у вигляді розувастатину кальцію та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину у вигляді розувастатину кальцію та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину у вигляді розувастатину кальцію та 160 мг валсартану;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 102), лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, маніт (Е 421), повідон К 25, натрію лаурилсульфат, оксид заліза жовтий (Е 172);

плівкова оболонка: полівініловий спирт, титану діоксид (Е 171), макрогол 3000, тальк, оксид заліза червоний (Е 172) (окрім дозування 20 мг/ 160 мг), оксид заліза жовтий (Е 172) (окрім дозування 20 мг/ 80 мг та 10 мг/ 80 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 10 мг/ 80 мг: темно-рожеві, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та гравіюванням «К4» з одного боку;

таблетки 20 мг/ 80 мг: темно-рожеві, капсулоподібні, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіюванням «К3» з одного боку;

таблетки 10 мг/ 160 мг: темно-рожеві, овальні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіюванням «К2» з одного боку;

таблетки 20 мг/ 160 мг: злегка коричнювато-жовті, овальні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіюванням «К1» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби в поєднанні з іншими лікарськими засобами. Розувастатин та валсартан. Код АТХ С10В Х10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валсартан

Валсартан є активним, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для перорального застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II внаслідок блокади АТ1-рецепторів валсартаном можуть стимулювати незаблоковані АТ2-рецептори, що мають протилежні АТ1-рецепторам ефекти. Валсартан не має жодної агоністичної активності відносно АТ1-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з АТ1-рецепторами, ніж з АТ2-рецепторами. Невідомо про випадки, щоб валсартан вступав у взаємодію або блокував рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Оскільки валсартан не впливає на АПФ та, відповідно, не підвищує рівні брадикініну або речовини Р, малоймовірно, що він буде асоціюватися з кашлем. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ($P < 0,05$) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ($P < 0,05$).

Артеріальна гіпертензія

Застосування препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення разової дози препарату внутрішньо антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4–6 годин.

Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози препарату. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії.

У комбінації із гідрохлоротіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску (АТ).

Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення артеріальної гіпертензії або до інших побічних клінічних явищ.

Інше: подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

При застосуванні комбінації інгібітору АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з наявністю в анамнезі серцево-судинного або цереброваскулярного захворювання або

цукрового діабету 2 типу і у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією спостерігався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з таким при монотерапії. З огляду на подібні фармакодинамічні властивості препаратів, такі наслідки також є характерними для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Таким чином, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

При додаванні аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або і тим і іншим випадки смертей в результаті серцево-судинної патології та інсульту були (в числовому відношенні) більш частими у групі прийому аліскірену, ніж у групі прийому плацебо, а про побічні явища та серйозні побічні явища, що представляють особливий інтерес (гіперкаліємія, гіпотензія та печінкова дисфункція), повідомлялося частіше у групі прийому аліскірену, ніж у групі прийому плацебо.

Розувастатин

Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Первинним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зниження концентрації холестерину.

Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що призводить до пригнічення синтезу в печінці ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість часток ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), а також підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Він також знижує рівень апопротеїну В (АпоВ), холестерину не-ЛПВЩ (ХС не-ЛПВЩ), холестерину ЛПДНЩ (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів ЛПДНЩ, а також підвищує рівні апопротеїну А-І (АпоА-І) (див. таблицю 1). Також розувастатин знижує співвідношення ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ, загальний ХС/ ХС ЛВЩ та ХС не-ЛПВЩ/ ХС ЛПВЩ і АпоВ/АпоА-І.

Таблиця 1

Ефективність дози у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (тип IIa і IIb) (скоригована середня зміна у відсотках від початкового рівня)

Доза	Кількість	ХС ЛПНЩ	Загальний ХС	ХС ЛПВЩ	ТГ	ХС не-ЛПВЩ	АпоВ	АпоА-І
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

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується надалі.

Розувастатин ефективний у дорослих пацієнтів з гіперхолестеринемією, з гіпертригліцеридемією або без, незалежно від раси, статі або віку, та у пацієнтів з цукровим діабетом або із сімейною гіперхолестеринемією.

Найбільш поширеними побічними реакціями, що призводять до припинення застосування розувастатину, є міалгія, абдомінальний біль, висип. Найчастішими побічними реакціями, що виникали однаково або швидше, ніж при застосуванні плацебо, є інфекції сечовивідної системи, назофарингіт, біль у спині та міалгія.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Валсартан

Після перорального застосування препарату максимальна концентрація валсартану у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 2–4 годин, після застосування у вигляді розчину – через 1–2 години. Середня абсолютна біодоступність таблеток та розчину препарату становить 23 % і 39 % відповідно. Прийом їжі знижує експозицію валсартану приблизно на 40 %, максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування препарату концентрації валсартану у плазмі крові є аналогічними у групах прийому препарату натще і після вживання їжі. Однак таке зниження експозиції не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, і тому валсартан можна застосовувати або під час прийому їжі, або між прийомами.

Розувастатин

Максимальна концентрація розувастатину у плазмі досягається приблизно через 5 годин після прийому всередину. Абсолютна біодоступність становить близько 20 %.

Розподіл

Валсартан

Об’єм розподілу валсартану у стабільному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється у тканини екстенсивно. Валсартан добре зв’язується з білками сироватки крові (94–97 %), здебільшого з альбуміном.

Розувастатин

Розувастатин екстенсивно перетворюється в печінці, яка є первинним центром синтезу холестерину та кліренсу холестерину ЛПНЩ. Об’єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв’язуються з білками плазми крові, головним чином з альбуміном.

Метаболізм

Валсартан

Валсартан не біотрансформується значною мірою, оскільки лише близько 20 % дози виводиться у формі метаболітів. Гідроксиметаболіт був визначений у плазмі крові у малій концентрації (менш 10 % AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Розувастатин

Метаболізм розувастатину обмежений (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин є дуже слабким субстратом для метаболізму на основі цитохрому P450. CYP2C9 був основним ізоферментом, що брав участь у метаболізмі, тоді як ізоферменти 2C19, 3A4 та 2D6 були залучені меншою мірою. Основними визначеними метаболітами є N-дезметил та лактон. Метаболіт N-дезметил є приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, а форма лактону вважається клінічно неактивною.

Виведення

Валсартан

Валсартан показує мультиекспоненціальну кінетику розпаду ($t_{1/2\alpha}$ < 1 години та $t_{1/2\beta}$ приблизно 9 годин). Валсартан головним чином виводиться через жовчовивідні шляхи з фекаліями (близько 83 % дози) та нирками із сечею (близько 13 % дози), здебільшого у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить приблизно 2 л/год, а його нирковий кліренс становить 0,62 л/год (близько 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

Розувастатин

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (складається з абсорбованої та неабсорбованої діючої речовини), а залишок виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 20 годин. Період напіввиведення не збільшується при високих дозах. Середнє геометричне значення плазмового кліренсу становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і у інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, захоплення печінкою розувастатину проходить за участю мембранного транспортера ОАТР-С. Цей транспортер відіграє важливу роль у виведенні розувастатину з печінки.

Лінійність/нелінійність

Розувастатин

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

Окремі групи пацієнтів

Вік та стать

На фармакокінетику розувастатину у дорослих вік та стать значуще не впливали. Фармакокінетика розувастатину у дітей і підлітків з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до такої у дорослих добровольців (див. «Діти» нижче).

Певне підвищення експозиції валсартану спостерігалося у деяких пацієнтів літнього віку порівняно із особами молодого віку, однак клінічне значення цього невідоме.

Раса

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення приблизно в 2 рази медіанних значень AUC та C_{max} розувастатину у представників народів Азії (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) порівняно з пацієнтами європеоїдної раси; у індусів спостерігається збільшення приблизно в 1,3 рази медіанних значень AUC та C_{max}. Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив клінічно значущої різниці у фармакокінетиці між представниками європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

Під час дослідження за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину чи його метаболіту N-дезметилу в плазмі крові у осіб зі слабкою або помірною нирковою недостатністю відзначено не було. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину в плазмі збільшувалася у 3 рази, а концентрація N-дезметилу – у 9 разів порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців. Концентрації розувастатину в плазмі крові у стабільному стані у пацієнтів, які проходять гемодіаліз, були приблизно на 50 % вищими, ніж у здорових добровольців.

Очікувано для сполук, нирковий кліренс яких становить лише 30 % від загального плазмового кліренсу, не спостерігалося жодного взаємозв'язку між функцією нирок і системним впливом валсартану. Тому коригування дози для пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 10 мл/хв) не потрібне. Наразі відсутній досвід безпечного застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, які перебувають на діалізі, тому валсартан слід застосовувати з обережністю таким категоріям пацієнтів. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові і навряд чи може бути вилучений за допомогою гемодіалізу.

Порушення функції печінки

У дослідженні, в якому брали участь пацієнти з різними ступенями порушення функції печінки, не було виявлено ознак підвищеного впливу розувастатину у пацієнтів з оцінкою 7 або нижче за шкалою Чайлда – П'ю. Проте у двох пацієнтів з оцінками 8 і 9 за шкалою Чайлда – П'ю спостерігалося збільшення системного впливу щонайменше в 2 рази в порівнянні з пацієнтами з нижчими показниками за шкалою Чайлда – П'ю. Досвіду призначення препарату пацієнтам з оцінкою вище 9 за шкалою Чайлда – П'ю немає.

Приблизно 70 % від дози валсартану, що всмокталася, виводиться з жовчю, переважно в незміненому вигляді. Валсартан не піддається значній біотрансформації. У порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією печінки у хворих з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня спостерігалося збільшення AUC в 2 рази. Проте не було виявлено жодного зв'язку між концентрацією валсартану в плазмі та ступенем печінкової недостатності. Дія валсартану у хворих із тяжким ступенем печінкової недостатності не вивчалася.

Діти

Фармакокінетичні показники у педіатричних пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років не були повністю охарактеризовані. Невелике фармакокінетичне дослідження розувастатину (у формі таблеток), в якому взяли участь

пацієнти віком до 18 років, показало, що вплив препарату у педіатричних пацієнтів відповідає впливу препарату у дорослих пацієнтів. Крім того, результати вказують на те, що не має бути значного відхилення пропорційно дозам.

У дослідженні за участю 26 дітей з гіпертонічною хворобою (віком від 1 до 16 років), яким призначали одну дозу суспензії валсартану (середнє значення – від 0,9 до 2 мг/кг, максимальна доза 80 мг), кліренс (л/год/кг) валсартану був зіставним у віковій групі від 1 року до 16 років і відповідав кліренсу у дорослих, які отримували такий же препарат.

Генетичний поліморфізм

У фармакокінетиці інгібіторів редуктази ГМГ-КоА, в тому числі розувастатину, беруть участь транспортні білки OATP1B1 та BCRP. У хворих з генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) і/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеного впливу розувастатину. Окремі поліморфізми SLCO1B1 c.521CC і ABCG2 c.421AA пов’язані з більш високим впливом розувастатину (AUC) порівняно з генотипами SLCO1B1 к.521TT або ABCG2 к.421CC. Це специфічне генотипування зазвичай не використовується в клінічній практиці, але пацієнтам, у яких виявлено ці типи поліморфізму, рекомендується менша добова доза розувастатину.

Діти з порушенням функції нирок

Застосування препарату дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не вивчалося, тому валсартан не рекомендується таким пацієнтам. Для дітей із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Валарокс показаний як замісна терапія артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину у тих самих дозуваннях і які мають високий ризик першого виникнення серцево-судинного ускладнення (для профілактики серцево-судинних ускладнень) або при наявності таких умов:

- первинна гіперхолестеринемія (типу IIa, включаючи сімейну гетерозиготну гіперхолестеринемію) або змішана дисліпідемія (типу IIb);

- гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

- Захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми.

- Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

- Міопатія.

- Одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Супутній прийом циклоспорину.

- Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції.

- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз.

- Одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Дитячий вік (до 18 років).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії препарату Валарокс з іншими лікарськими засобами не досліджувались.

Взаємодії, пов’язані з валсартаном

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) препаратами груп АРА, ІАПФ або аліскіреном

Дані клінічних досліджень показують, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II або аліскіреном пов’язана з більш високою частотою побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням одного блокатора РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Супутнє застосування не рекомендується

Літій

Повідомлялося про тимчасове підвищення концентрацій літію в сироватці крові та токсичний вплив під час одночасного прийому літію та інгібіторів АПФ. Через відсутність досвіду одночасного застосування валсартану та літію ця комбінація не рекомендується. Якщо доведена необхідність застосування комбінації, рекомендується ретельний моніторинг рівня літію в плазмі крові.

Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, що містять калій, або інші препарати, що можуть збільшити рівень калію

Якщо існує потреба в прийомі лікарського препарату, що впливає на рівні калію, в

комбінації з валсартаном, рекомендується моніторинг рівня калію в плазмі крові.

–

Одночасне застосування, що потребує обережності

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу та неселективні НПЗП

При одночасному прийомі антагоністів ангіотензину II з НПЗП може виникати послаблення антигіпертензивного ефекту. Також одночасне застосування антагоністів ангіотензину II та НПЗП підвищує ризик погіршення функції нирок та може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові.

Тому рекомендується моніторинг функції нирок на початку лікування, а також достатнє забезпечення пацієнта рідиною.

Транспортери

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід вживати належних заходів на початку або в кінці одночасного застосування цих лікарських засобів.

Інші взаємодії

Дослідження не виявили жодної клінічно значущої взаємодії валсартану з будь-якою з таких речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Діти

Оскільки при артеріальній гіпертензії у дітей та підлітків супутні порушення функції нирок є частими, слід з обережністю одночасно застосовувати валсартан та інші речовини, які пригнічують РААС, яка може збільшити рівень калію в сироватці крові. Слід контролювати функцію нирок та рівень калію в сироватці крові.

Взаємодії, пов’язані з розувастатином

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксний переносчик BCRP. Одночасне застосування з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і таблицю 2).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, що спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»). Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/ 100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалось підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування препарату та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного розгляду корекції дози розувастатину з огляду на очікуване зростання його експозиції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози» і таблицю 2).

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

З огляду на дані спеціальних досліджень взаємодії значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (≥ 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо. Дозування 30 мг та 40 мг протипоказано при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Лікування у таких випадках слід розпочинати з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування препарату із 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між препаратом Валарокс та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

Антациди

Одночасне застосування розувастатину з суспензіями антацидів, що містять алюміній і магнію гідроксид, призвело до зниження концентрації розувастатину в плазмі приблизно на 50 %. Цей ефект був менш виражений, коли антацид вводили через 2 години після препарату Валарокс. Клінічна значущість цієї взаємодії не встановлена.

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а C_{max} — на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 2)

У разі необхідності супутнього застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, які збільшують експозицію розувастатину, дози останнього мають бути скориговані. Якщо очікується збільшення експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або вище, лікування слід розпочинати з 5 мг розувастатину 1 раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину потрібно відрегулювати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відмічається при прийомі 40 мг розувастатину на добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом. Наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом максимальна доза розувастатину становитиме 20 мг (1,9-кратне збільшення) та при застосуванні із комбінацією атазанавір/ритонавір – 10 мг розувастатину (3,1-кратне збільшення).

Тикагрелор може впливати на виведення розувастатину нирками, підвищуючи ризик накопичення розувастатину. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) та рабдоміолізу.

Якщо при застосуванні розувастатину спостерігається збільшення AUC менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози розувастатину до понад 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше ніж у 2 рази		
Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг/100 мг/ 100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза

Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Роксадустат 200 мг через день	10 мг, одноразова доза	↑ 2,9 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу/ дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід	Невідомо	↑ 2,5 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Капматиніб 400 мг двічі на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг навантажувальна доза, після якої 75 мг на 24 год	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Тафамідис 61 мг двічі на добу в перший і другий день, один раз на добу з третього до дев’ятого дня	10 мг, одноразова доза	↑ 2,0 раза
Фостаматиніб 100 мг двічі на добу	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 раза
Фебуксостат 120 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	1,9 раза

<u>Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази</u>

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Невідомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **

<u>Зниження AUC розувастатину</u>

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

* Дані, представлені як зміна в *x* разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою відсоткову різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, у таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Лікарські засоби/комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при одночасному застосуванні: алеглітазар 0,3 мг, 7 днів; фенофібрат 67 мг 3 рази на добу, 7 днів; флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів; фозампренавір 700 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 8 днів; кетоконазол 200 мг 2 рази на добу, 7 днів; рифампін 450 мг 1 раз на добу, 7 днів; силімарин 140 мг 3 рази на добу, 5 днів.

Вплив розувастатину на лікарські засоби при одночасному застосуванні

Антагоністи вітаміну К

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку лікування або при підборі дози Валароксу одночасне застосування антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину або іншого кумаринового антикоагулянту) може призвести до збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування або зменшення дози Валароксу може призвести до зменшення МНС. У таких ситуаціях бажаний відповідний контроль МНС.

Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак таку комбінацію широко застосовували жінкам у клінічних дослідженнях і вона переносилась добре.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

З огляду на дані спеціальних досліджень клінічно суттєвої взаємодії з дигоксином не очікується.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися за рахунок супутнього системного застосування фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний) поки невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Якщо системне лікування фузидовою кислотою є необхідним, то застосування розувастатину потрібно припинити на весь період лікування фузидовою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише за участю дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували розувастатин у високих дозах, особливо 40 мг, відзначалися випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно

канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або нетривалої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Небажані явища з боку нирок у постмаркетинговий період відзначали частіше при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 30 або 40 мг, функцію нирок слід перевіряти регулярно.

Відсутній досвід безпеки застосування пацієнтам з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, що знаходяться на діалізі, тому валсартан слід застосовувати з обережністю. Для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв немає необхідності у корекції дози (див. розділи «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, у тому числі валсартану або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2) протипоказано (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Відомо, що супутнє застосування інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів II ангіотензину або аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. У зв’язку з подвійною блокадою РААС супутнє застосування інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів II ангіотензину або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакокінетика» і «Побічні ефекти»). У випадку крайньої необхідності подвійної блокади слід під наглядом лікаря контролювати функцію нирок, рівень електролітів та артеріальний тиск. Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів II ангіотензину пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Стеноз ниркової артерії

Безпеку застосування валсартану пацієнтам з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки не встановлено. Короткострокове застосування валсартану 12 пацієнтам із вторинною вазоренальною артеріальною гіпертензією та однобічним стенозом нирки не спричинило значних змін ниркової гемодинаміки, рівня креатиніну в сироватці крові або рівня сечовини у крові. Проте інші речовини, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, можуть збільшувати рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові у пацієнтів із однобічним стенозом нирки, тому слід контролювати функцію нирок у пацієнтів, що приймають валсартан.

Трансплантація нирки

Відсутній досвід безпечного застосування валсартану пацієнтам з нещодавно проведеною трансплантацією нирки.

Гіперкаліємія

Супутній прийом добавок калію, калійзберігаючих діуретиків, замінників солі, що містять калій, або інших препаратів, що можуть збільшити рівень калію (гепарин тощо), не рекомендується.

Якщо існує потреба в прийомі лікарського препарату, що впливає на рівні калію, в комбінації з валсартаном, рекомендується моніторинг рівнів калію в плазмі.

Пацієнти із дефіцитом об'єму циркулюючої рідини та/або натрію в організмі

У пацієнтів із дефіцитом об'єму циркулюючої рідини та/або натрію в організмі внаслідок застосування високих доз діуретиків рідко може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози валсартану. Такі стани вимагають проведення їх корекції до початку застосування валсартану, наприклад зменшення дози діуретика.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та рідко рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні усіх доз розувастатину, а особливо доз > 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази дуже рідко повідомлялось про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Як і під час застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період траплялися частіше при застосуванні дози 40 мг.

У кількох випадках повідомлялося, що статини спричиняють або загострюють уже наявну міастенію гравіс чи очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити застосування Валароксу. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Визначення рівня креатинфосфокінази

Рівні креатинфосфокінази не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при наявності можливих альтернативних причин підвищення креатинфосфокінази, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні креатинфосфокінази значно підвищені [> 5 × ВМН (верхньої межі норми)], протягом 5–7 днів необхідно зробити додатковий підтвердний аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень > 5 × ВМН, розпочинати лікування не слід.

Перед лікуванням

Валарокс, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі ураження м'язів, спричиненого іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;

- вік > 70 років;

- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі крові (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»);

- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти можливий ризик та очікувану користь від застосування препарату; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід розпочинати лікування у разі значно підвищених початкових рівнів КФК (> 5 × ВМН).

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про м’язовий біль нез’ясованого походження, м’язову слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КФК. Слід припинити лікування, якщо рівні КФК значно підвищені (> 5 × ВМН) або якщо м’язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КФК ≤ 5 × ВМН). Якщо симптоми минають, а рівень КФК повертається до норми, Валарокс або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КФК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний.

Дуже рідко повідомлялося про імунообумовлену некротичну міопатію (ІОНМ) під час або після лікування статинами, в тому числі розувастатином. ІОНМ клінічно характеризується слабкістю проксимальних м’язів і підвищеним рівнем КФК, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами.

У клінічних дослідженнях у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі з гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому Валарокс не рекомендовано застосовувати у комбінації з гемфіброзилом. Потрібно зважити сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні препарату Валарокс із фібратами або ніацином і потенційні ризики при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування розувастатину у дозі 30 мг або 40 мг та фібратів протипоказано (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні ефекти»).

Валарокс не слід застосовувати одночасно із фузидовою кислотою або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Для пацієнтів, для яких системне застосування фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами необхідно припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Були

повідомлення про випадки рабдоміолізу (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували фузидову кислоту і статини в комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, якщо він відчуває симптоми, такі як м’язова слабкість, біль або в’ялість. Терапія статинами може бути повторно проведена через 7 днів після застосування останньої дози фузидової кислоти.

У виняткових випадках, коли необхідне тривале системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, одночасне застосування препарату Валарокс і фузидової кислоти можливе тільки під ретельним медичним наглядом.

Валарокс не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на тлі рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Валарокс слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки в анамнезі.

Функцію печінки рекомендовано перевіряти перед початком застосування препарату та через 3 місяці лікування. Якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж втричі перевищує верхню межу норми, застосування препарату Валарокс слід припинити. Про серйозні порушення функції печінки (переважно підвищення рівня печінкових трансаміназ) у постмаркетинговий період повідомлялось частіше при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, спершу слід провести лікування основного захворювання, а потім починати застосування препарату Валарокс.

Раса

У дослідженнях фармакокінетики спостерігалося зростання системної експозиції препарату у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція розувастатину спостерігалася в пацієнтів, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід враховувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату Валарокс у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози препарату Валарокс у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не

рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»).

Інтерстиціальне захворювання легень

Поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень були зареєстровані при застосуванні деяких статинів, особливо у разі довготривалої терапії (див. розділ «Побічні ефекти»). До симптомів захворювання належать диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втома, втрата маси тіла та гарячка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, застосування статинів потрібно припинити.

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини підвищують рівень глюкози у крові і у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, що вимагає лікування. Однак зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів перевищує цю загрозу, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6−6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з чинними настановами.

У дослідженнях зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину та 2,3 % − у групі плацебо, переважно у пацієнтів з рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом не повинні застосовувати Валарокс, оскільки у них не активована ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших судинорозширювальних препаратів, слід з особливою обережністю застосовувати Валарокс пацієнтам зі стенозом аорти чи мітрального клапана або з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією.

Вагітність

Прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається необхідним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування препаратами із підтвердженим профілем безпеки застосування під час вагітності. Якщо виявлена вагітність, лікування АРА II слід негайно припинити, та, якщо це можливо, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Ангіоневротичний набряк в анамнезі

Виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів, та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика) спостерігалось у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. У разі розвитку набряку Квінке лікування препаратом Валарокс слід негайно припинити. Повторне застосування препарату протипоказане.

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про інтестинальний ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II (див. «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися такі симптоми як біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. У випадку якщо діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Розлади психіки

Психічні події, такі як галюцинації, параноя та розлади сну, у контексті психотичних подій були пов’язані із застосуванням сакубітрилу/валсартану. Якщо у пацієнта спостерігаються подібні явища, слід припинити лікування та розглянути питання про припинення лікування препаратом Валарокс.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса − Джонсона (ССД) та лікарську реакцію з еозинофілією та системними проявами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними. У разі призначення пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про такі реакції, слід негайно припинити застосування лікарського засобу та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта виникла така серйозна реакція, як ССД або DRESS, під час застосування препарату Валарокс, лікування пацієнта цим лікарським засобом поновлювати не можна.

Валарокс *містить лактозу*. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушеннями всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Валарокс протипоказаний під час вагітності та годування груддю.

Вагітність

Розувастатин

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину суттєво важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату у період вагітності. У деяких дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Якщо пацієнтка вагітніє у період застосування препарату, лікування слід негайно припинити.

Валсартан

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) протипоказано протягом вагітності.

Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності не були переконливими; проте невелике зростання ризику виключати не можна. Хоча дані контрольованих епідеміологічних досліджень антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) відсутні, існує ризик тератогенності при застосуванні препаратів цього класу. Пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні гіпотензивні препарати з підтвердженим профілем безпеки застосування в період вагітності. Якщо під час лікування АРА II підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

АРА II у другому і третьому триместрі, як відомо, чинять токсичну дію на плід людини (зниження ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

При застосуванні АРА II, починаючи з другого триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа плода.

Немовлята, матері яких приймали АРА II, повинні перебувати під пильним наглядом щодо розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Годування груддю

Деякі опубліковані дані вказують на проникнення розувастатину у грудне молоко людини. Розувастатин проникає у грудне молоко щурів. З огляду на механізм дії розувастатину існує потенційний ризик побічних реакцій у немовлят.

Оскільки інформація про застосування препарату у період годування груддю відсутня, його не рекомендується застосовувати в період годування груддю; бажано застосовувати альтернативні препарати з вивченим профілем безпеки, особливо в разі годування груддю новонароджених або недоношених дітей.

Фертильність

Валсартан не впливає на репродуктивну функцію самців та самок щурів при пероральному

застосуванні у дозуванні до 200 мг/кг/доба. Ця доза у 6 разів перевищує рекомендовану дозу для людини в мг/м^2 (розрахунки при пероральному застосуванні 320 мг/добу пацієнту з масою тіла 60 кг).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводили досліджень впливу препарату Валарокс на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Однак при керуванні автомобілем та іншими механізмами слід враховувати, що під час лікування може виникнути запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

До початку лікування пацієнту необхідно призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися під час лікування.

Рекомендована доза препарату Валарокс − 1 таблетка на добу.

Фіксована комбінація не підходить для початкової терапії.

До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза препарату Валарокс повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу.

Якщо потрібна зміна дози будь-якої діючої речовини фіксованої комбінації через будь-яку причину (наприклад, вперше діагностовано захворювання, зміна стану пацієнта або взаємодія лікарських засобів), окремі компоненти повинні бути застосовані повторно для визначення дози.

Додаткова інформація щодо спеціальних груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок немає необхідності у корекції дози. Застосування препарату Валарокс протипоказане пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділи «Фармакокінетика» і «Протипоказання»). Одночасне застосування із аліскіреном протипоказано пацієнтам із порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2) (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Не спостерігалося зростання системної експозиції розувастатину у пацієнтів з 7 та менше балами за шкалою Чайлда − П’ю. Проте посилення системної експозиції було відзначено у пацієнтів, стан яких оцінювався у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда − П’ю (див. розділ «Фармакокінетика»). Таким пацієнтам слід проводити оцінку функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування препарату особам з показником більше 9 балів за шкалою Чайлда − П’ю відсутній. Валарокс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в активній стадії (див. розділ «Протипоказання»), тяжкими порушеннями функції печінки, біліарним цирозом печінки і пацієнтам з холестазом (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Для пацієнтів з легкими і помірними порушеннями функції печінки без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг.

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Генетичні поліморфізми

Відомо, що специфічні типи генетичних поліморфізмів можуть призводити до збільшення експозиції розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із наявністю таких типів поліморфізму рекомендується зменшити добову дозу розувастатину.

Супутня терапія

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрації розувастатину в плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад з циклоспорином та деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»). Слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити терапію розувастатином. У ситуаціях, коли одночасного застосування цих лікарських засобів із розувастатином уникнути не можна, слід зважити користь та ризики, пов’язані із супутнім застосуванням, та ретельно підбирати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

–

Діти.

Безпека та ефективність застосування дітям (віком до 18 років) не встановлені. Валарокс протипоказано застосовувати пацієнтам віком до 18 років.

Передозування.

Симптоми

Результатом передозування валсартаном може бути виражена артеріальна гіпотензія, що може призвести до пригнічення свідомості, судинної недостатності та/або шоку.

Лікування

Терапевтичні заходи залежать від часу прийому надмірної дози, типу і тяжкості симптомів; стабілізація стану кровообігу має першочергове значення.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи, також слід провести корекцію об’єму крові.

Малоймовірно, що валсартан можна вивести з організму шляхом гемодіалізу.

Специфічного лікування у разі передозування розувастатином немає. Лікування симптоматичне. У разі необхідності вжити підтримувальних заходів. Слід перевірити рівні КФК та провести тести для оцінки функціонального стану печінки. Користь від проведення гемодіалізу малоймовірна.

Побічні реакції.

Несприятливі реакції, які спостерігаються при застосуванні розувастатину, як правило, легкі і короткочасні. Менше 4 % пацієнтів припинили прийом розувастатину через побічні реакції.

При застосуванні валсартану дорослим пацієнтам з артеріальною гіпертензією частота побічних реакцій відповідала такій при застосуванні плацебо. Частота виникнення побічних реакцій не пов’язана з дозою або тривалістю лікування, а також показано відсутність зв’язку зі статтю, віком або расою пацієнта.

В таблиці 3 представлено побічні ефекти при застосуванні розувастатину і валсартану на підставі даних клінічних і постмаркетингових досліджень. Небажані реакції класифікуються за частотою і системою органів: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 − < 1/10); нечасто (≥ 1/1,000 − < 1/100); рідко (≥ 1/10,000 − < 1/1,000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Таблиця 3

Система органів	**Небажані реакції**	**Частота**	
		Валсартан	**Розувастатин**
З боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія	Невідомо	Рідко
	Зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, нейтропенія	Невідомо	-
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоедему	-	Рідко
	Реакції гіперчутливості, включаючи сироваткову хворобу	Невідомо	-
З боку ендокринної системи	Цукровий діабет[1]	-	Часто

З боку обміну речовин та харчування	Підвищення рівня калію в сироватці крові, гіпонатріємія	Невідомо	-
З боку психіки	Депресія	-	Невідомо
	Галюцинації	Рідко	-
	Розлади сну	Рідко	-
	Параноя	Дуже рідко	-
З боку нервової системи	Запаморочення, головний біль	-	Часто
	Поліневропатія, втрата пам’яті	-	Дуже рідко
	Периферична нейропатія, розлади сну (включаючи безсоння та нічні жахи)	-	Невідомо
	Міастенія гравіс	Невідомо	-
З боку органів слуху та лабіринту	Вертиго	Нечасто	-
З боку органів зору	Очна міастенія	Невідомо	-
З боку судин	Васкуліт	Невідомо	-
З боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння	Диспное	-	Невідомо
	Кашель	Нечасто	Невідомо
З боку шлунково-кишкового тракту	Абдомінальний біль	Нечасто	Часто
	Нудота	-	Часто
	Запор	-	Часто
	Панкреатит	-	Рідко
	Діарея	-	Невідомо
	Кишковий ангіоневротичний набряк	Дуже рідко	-
З боку жовчовивідної системи	Гепатит	-	Дуже рідко
	Жовтяниця	-	Дуже рідко
	Підвищення рівня печінкових трансаміназ	-	Рідко
	Підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові	Невідомо	-
З боку шкіри та підшкірних тканин	Висип, свербіж	Невідомо	Нечасто
	Кропив’янка	-	Нечасто
	Синдром Стівенса – Джонсона, лікарська реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS)	-	Невідомо
	Ангіоедема	Невідомо	
З боку м’язів та сполучної тканини	Міалгія	Невідомо	Часто
	Міопатія (включно із міозитом), вовчакоподібний синдром, розрив м’язів	-	Рідко
	Рабдоміоліз	-	Рідко
	Артралгія	-	Дуже рідко
	Імунообумовлена некротична міопатія (ІМНМ)	-	Невідомо
	Захворювання сухожиль, іноді ускладнені розривом	-	Невідомо
З боку нирок та сечовивідної системи	Гематурія	-	Дуже рідко
	Ниркова недостатність або порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові	Невідомо	-
З боку статевих органів та молочних залоз	Гінекомастія	-	Дуже рідко

Загальні порушення	Астенія	-	Часто
	Набряк	-	Невідомо
	Втомлюваність	Нечасто	-

[1]Частота залежить від наявності чи відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій залежить, як правило, від дози.

Опис окремих побічних реакцій

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за «тестом смужки»). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до або більше зареєстровано через деякий час в < 1 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг і 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до спостерігалося при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. Перегляд даних клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень не виявив причинного зв’язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували розувастатин, і дані клінічних досліджень свідчать про її низьку частоту.

Вплив на скелетну мускулатуру

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит) та рідко – рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, спостерігалися при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів креатинфосфокінази (КФК); у більшості випадків явище було слабким, безсимптомним та тимчасовим. Якщо рівні КФК підвищені (> 5 × ВМН), лікування слід припинити (див розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, безсимптомним та тимчасовим.

Побічні реакції, які спостерігались при застосуванні деяких статинів:

- статева дисфункція;

- виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довгостроковій терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Рабдоміоліз, серйозні порушення функції нирок і печінки (переважно полягають в підвищенні печінкових трансаміназ) спостерігались частіше при застосуванні препарату у дозі 40 мг.

Діти

У дітей та підлітків після вправ або значних фізичних навантажень частіше відзначали підвищення КФК > 10 × ВМН та м’язові симптоми. Профіль безпеки розувастатину у дітей, підлітків та дорослих подібний.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання.

Зберігати у оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.