

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Ravalsyo 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
Ravalsyo 20 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
Ravalsyo 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
Ravalsyo 20 mg/160 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Ravalsyo 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcija) in 80 mg valsartana.

*Ravalsyo 20 mg/80 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcija) in 80 mg valsartana.

*Ravalsyo 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcija) in 160 mg valsartana.

*Ravalsyo 20 mg/160 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcija) in 160 mg valsartana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	10 mg/80 mg filmsko obložene tablete	20 mg/80 mg filmsko obložene tablete	10 mg/160 mg filmsko obložene tablete	20 mg/160 mg filmsko obložene tablete
laktoza	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Ravalsyo 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete: temno rožnate, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako K4 na eni strani tablete. Premer tablete: 8,7–9,3 mm.

Ravalsyo 20 mg/80 mg filmsko obložene tablete: temno rožnate, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako K3 na eni strani tablete. Velikost tablete: 14,7–15,3 mm x 6,7–7,3 mm.

Ravalsyo 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete: temno rožnate, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako K2 na eni strani tablete. Velikost tablete: 16,7–17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

Ravalsyo 20 mg/160 mg filmsko obložene tablete: svetlo rjavkasto rumene, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako K1 na eni strani tablete. Velikost tablete: 16,7–17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ravalsyo je indicirano kot nadomestno zdravljenje za bolnike, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo valsartana in rosuvastatina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

za zdravljenje hipertenzije pri odraslih bolnikih, za katere je ocenjeno, da imajo veliko tveganje prvega srčno-žilnega dogodka (za preprečevanje večjih srčno-žilnih dogodkov), ali ki imajo hkrati eno od naslednjih stanj:

- primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano hiperlipidemijo (tipa IIb),
- homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora med zdravljenjem nadaljevati.

Priporočen odmerek zdravila Ravalsyo je ena tableta dnevno.

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Ravalsyo, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Ravalsyo mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je zaradi kakršnegakoli razloga (npr. na novo diagnosticirana sorodna bolezen, sprememba stanja bolnika ali interakcija z zdravili) treba spremeniti odmerek katere od obeh učinkovin fiksne kombinacije, je za določitev odmerka treba ponovno uporabiti posamezni učinkovini.

### Dodatne informacije o posebnih populacijah

#### Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi.

#### Bolniki z okvaro ledvic

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je uporaba Ravalsyo kontraindicirana ne glede na velikost odmerka (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina  $> 10$  ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2) ni treba prilagajati odmerka. Pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je sočasna uporaba valsartana in aliskirena kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z oceno 7 ali manj po Child-Pughovi lestvici sistemska izpostavljenost rosuvastatinu ni bila povečana. Pri bolnikih z oceno 8 ali 9 po Child-Pughovi lestvici pa je bila sistemska izpostavljenost povečana (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je zato treba presoditi, ali je potrebna ocena ledvičnega delovanja (glejte poglavje 4.4). Z zdravljenjem bolnikov z oceno nad 9 po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj. Zdravilo Ravalsyo je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3), s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

#### Rasa

Sistemska izpostavljenost je bila večja pri osebah azijskega porekla (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Genetski polimorfizmi

Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povečajo izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, za katere je znano, da imajo takšne specifične vrste polimorfizmov, je priporočljiv nižji dnevni odmerek rosuvastatina.

### Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rbdomiolizo) se poveča, če je rosuvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi medsebojnih delovanj s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, to vključuje kombinacije ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih; če je treba, pride v poštev začasna prekinitve zdravljenja z rosuvastatinom. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z rosuvastatinom ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ravalsyo pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Ravalsyo pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna jetrna bolezen, vključno z nepojasnenim dolgotrajnim povečanjem transaminaz v serumu ali povečanje ravni transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (ZMN), Huda ledvična okvara (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).
- Miopatija.
- Sočasno prejetje kombinacije sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja (glejte poglavje 4.5).
- Sočasno zdravljenje s ciklosporinom.
- Med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Sočasna uporaba valsartana in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Učinki na ledvice

Proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna, se je pojavila pri bolnikih, ki so jemali velike odmerke rosuvastatina, zlasti 40-miligramske; pri večini bolnikov je bila prehodna ali se je pojavljala s presledki. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih okvarah pri uporabi v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 30 ali 40 mg odmerek zdravila, je smiselno tudi ocenjevanje delovanja ledvic.

Trenutno ni izkušenj z varno uporabo pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina, vključno z valsartanom, ali zaviralcev ACE z aliskirenom je pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

PI_Text061575_1	- Updated:	Page 4 of 25
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### Stenoza ledvične arterije

Varnosti uporabe valsartana pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice niso ugotovljali.

Kratkotrajna uporaba valsartana pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije kreatinina v serumu ali koncentracije dušika sečnine v krvi. Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočeno spremljanje delovanja ledvic.

#### Presaditev ledvice

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi valsartana pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

#### Hiperkaliemija

Sočasna uporaba kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

#### Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki prejemajo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z valsartanom pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z valsartanom odpraviti, na primer z zmanjšanjem odmerka diuretika.

#### Učinki na skeletne mišice

O učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji in v redkih primerih tudi rabdomiolizi, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina, še zlasti pa pri uporabi večjih odmerkov od 20 mg. O zelo redkih primerih rabdomiolize so poročali pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA. Farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5), zato je pri kombiniranem zdravljenju potrebna previdnost. Kot tudi pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je število poročil o rabdomiolizi, povezani z uporabo rosuvastatina v obdobju trženja, večje pri odmerku 40 mg.

#### *Merjenje kreatin-kinaze*

Kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti drugih vzrokov za njeno povečanje, ki bi lahko vplivali na meritev. Pri močno povečani izhodiščni ravni CK (na več kot petkratno ZMN) je treba v 5 do 7 dneh izvesti test za potrditev meritve. Če je izhodiščna raven CK pri ponovni meritvi večja od petkratne ZMN, se z zdravljenjem ne sme začeti.

#### *Pred zdravljenjem*

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba zdravilo Ravalsyo zelo previdno predpisovati bolnikom s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo oziroma rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, pri katerih se lahko poveča raven rosuvastatina v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba presoditi o razmerju med tveganostjo zdravljenja in njegovo koristnostjo. Priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Pri močno povečani izhodiščni ravni CK (več kot petkratna ZMN) se z zdravljenjem ne sme začeti.

#### *Med zdravljenjem*

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi z občutkom slabosti ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Izmeriti jim je treba raven CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če je raven CK izrazito povečana (na več kot petkratno ZMN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je raven CK enaka petkratni ZMN ali manjša). Če simptomi minejo in se raven CK zmanjša na normalno vrednost, je treba presoditi o ponovnem uvajanju zdravila Ravalsyo ali alternativnega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in natančnem spremljanju zdravljenja. Rutinsko spremljanje ravni CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno.

Opisani so bili zelo redki primeri imunsko posredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM) med zdravljenjem ali po zdravljenju z nekaterimi statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in zvišanje kreatin-kinaze, ki trajata kljub prenehanju zdravljenja s statinom.

V kliničnih preskušanjih se pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z rosuvastatinom in drugimi zdravili, učinki na skeletne mišice niso povečali. Poročali pa so o pogostejšem pojavljanju miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA hkrati z derivati fibrične kisline (vključno z gemfibrozilom), ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaz in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če ga bolnik jemlje hkrati z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA, zato kombinacija zdravila Ravalsyo in gemfibrozila ni priporočena. Skrbno je treba pretehtati koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov ob sočasnem jemanju zdravila Ravalsyo in fibratov ali niacina ter možno tveganost njihove uporabe. Uporaba 30 mg in 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri sočasni uporabi s fibrati. (Glejte poglavji 4.5 in 4.8.)

Zdravila Ravalsyo ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemske zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Ravalsyo in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Ravalsyo ne smejo jemati bolniki z resnim akutnim obolenjem, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročilo ledvično odpoved kot posledico rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večja operacija, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

#### Miastenija gravis ali očesna miastenija

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Ravalsyo prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

#### Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo Ravalsyo nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Če se bolniku med uporabo zdravila Ravalsyo pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti zdravila Ravalsyo.

#### Učinki na jetra

Zdravilo Ravalsyo je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA previdno uporabljati pri bolnikih, ki prekomerno uživajo večje količine alkohola in/ali imajo v anamnezi jetrno bolezen.

Priporočeno je, da se teste za ugotavljanje jetrnega delovanja opravi pred zdravljenjem in po treh mesecih zdravljenja. Če je raven transaminaz v serumu večja od trikratne ZMN, je treba zdravilo Ravalsyo ukiniti ali zmanjšati odmerek. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrnih trasaminaz) v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg.

Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ravalsyo zdraviti osnovno bolezen.

#### Rasa

Farmakokinetične raziskave kažejo, da je izpostavljenost pri osebah azijskega porekla večja kot pri osebah kavkazijskega porekla (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### Zaviralci proteaz

Pri preiskovancih, ki so rosuvastatin prejeli sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili večjo sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejema zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi znižanja lipidov z rosuvastatinom kot možnost za povečanje koncentracije rosuvastatina v plazmi na začetku zdravljenja z rosuvastatinom in med povečevanjem njegovega odmerjanja pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Brez prilagoditve odmerka rosuvastatina sočasna uporaba z določenimi zaviralci proteaz ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj zmanjšanje vaskularnega tveganje z uporabo statinov odtehta omenjeno tveganje. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER je bila skupna pogostnost sladkorne bolezni v skupini, ki je prejela rosuvastatin, 2,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 2,3 %, sladkorna bolezen se je pojavila predvsem pri bolnikih z vrednostjo glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l.

#### Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z valsartanom, saj njihov sistem renin-angiotenzin ni aktiviran.

#### Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo.

#### Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Ravalsyo takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Ravalsyo.

Zdravilo Ravalsyo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Interakcije, povezane z zdravilom Ravalsyo

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Ravalsyo in drugimi zdravili niso izvedli.

#### Interakcije, povezane z valsartanom

*Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom*

Podatki kliničnih preizkušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

#### Sočasna uporaba ni priporočljiva

#### *Litij*

Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija ta



1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kombinacija ni priporočena. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge učinkovine, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija*

Če je treba v kombinaciji z valsartanom predpisati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v plazmi.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID*

Če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z NSAIDs, se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAIDs poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

*Prenašalci*

Podatki iz raziskav in vitro kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 in iztočnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampicina, ciklosporina) ali izlivnega prenašalca (npr. ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prekinitvi sočasnega zdravljenja s takimi zdravili je treba temu nameniti ustrezno pozornost.

*Drugo*

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katero koli od naslednjih učinkovin: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom.

*Pediatrična populacija*

Pri otrocih in mladostnikih s hipertenzijo, pri katerih so pogosto prisotne tudi bolezenske spremembe ledvic, je priporočena previdnost pri sočasni uporabi valsartana in drugih učinkovin, ki zavirajo delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kar lahko zviša koncentracijo kalija v serumu. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu.

Interakcije, povezane z rosuvastatinom

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

*Zaviralci prenašalcev:* Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina z zdravili, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko poveča koncentracijo rosuvastatina v plazmi in poveča tveganje za miopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

*Ciklosporin:* Pri sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Rosuvastatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni spremenilo koncentracije ciklosporina v plazmi.

*Zaviralci proteaz:* Čeprav natančen mehanizem interakcije ni znan, lahko pri sočasnem jemanju proteaznih zaviralcev in rosuvastatina pride do velikega povečanja izpostavljenosti rosuvastatina (glejte preglednico 1). Tako je bila npr. v farmakokinetični študiji sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema proteaznima zaviralcema (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

AUC in približno sedemkratnim povečanjem  $C_{max}$  rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja. Sočasna uporaba rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem pretehtanju odmerka rosuvastatina, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

*Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov:* Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in gemfibrozila sta se za dvakrat povečali  $C_{max}$  in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Podatki iz raziskav o interakcijah kažejo, da pomembnejše farmakokinetične interakcije s fenofibratom niso verjetne, možne pa so farmakodinamične interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki znižajo raven lipidov (v odmerkih 1 g na dan ali več), pri sočasnem jemanju z zaviralci reduktaze HMG-CoA povečajo verjetnost pojava miopatije, kar je verjetno posledica tega, da povzročajo miopatijo tudi pri samostojnem jemanju. Uporaba 30 mg in 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje s 5 mg odmerki.

*Ezetimib:* Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je pri bolnikih s hiperholesterolemijo povzročila 1,2-kraten porast AUC rosuvastatina (preglednica 1). Vendar farmakodinamične interakcije v smislu neželenih učinkov med zdravilom Ravalsyo in ezetimibom ne morejo biti izključene (glejte poglavje 4.4).

*Antacid:* Pri sočasnem dajanju rosuvastatina in suspenzije antacida, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, se je koncentracija rosuvastatina v plazmi zmanjšala za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, če so dajali antacid dve uri po jemanju zdravila Ravalsyo. Klinični pomen interakcije ni raziskan.

*Eritromicin:* Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in eritromicina se je za 20 % zmanjšala AUC rosuvastatina in za 30 % njegova  $C_{max}$ . Interakcija je lahko posledica povečane črevesne motilitete pri jemanju eritromicina.

*Encimi citokroma P450:* Izsledki raziskav *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je slab substrat za te izoencime. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka preko citokroma P450. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) ni bilo opaženih.

*Medsebojno delovanje, ki zahteva prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1):* Če je treba rosuvastatin uporabiti z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek rosuvastatina prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno dvakratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Največji dnevni odmerek rosuvastatina je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu presegla izpostavljenost pri odmerku 40 mg rosuvastatina, uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20 mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg odmerek zdravila Ravalsyo s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Ticagrelor: Ticagrelor lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čemer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. Čeprav natančen mehanizem še ni znan, je v nekaterih primerih sočasna uporaba ticagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rabdmiolizo.

Če se izkaže, da zdravilo poveča vrednost AUC rosuvastatina za manj kot 2-krat, začetnega odmerka ni treba zmanjšati, toda v primeru povečanja odmerka rosuvastatina na več kot 20 mg je potrebna previdnost.

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**Preglednica 1. Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC; v padajočem zaporedju velikosti) iz objavljenih kliničnih preizkušanj**

<b>2-kratno ali več kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina</b>		
<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratna ↑
Ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratna ↑
Darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratna ↑
Regorafenib 160 mg, 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratna ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratna ↑
Velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratna ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan /dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratna ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratna ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	2,2-kratna ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratna ↑
Klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratna ↑
<b>Manj kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina</b>		
<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratna ↑
Eltrombopag 75 mg 1x/dan, 10 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratna ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-kratna ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratna ↑
Dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-kratna ↑
Itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratna ↑**
Ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg, 1x/dan, 14 dni	1,2-kratna ↑**
<b>Zmanjšanje vrednosti AUC rosuvastatina</b>		
<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
Eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
Baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

\*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in rosuvastatinom samim. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.

Povečanje je označeno kot “↑”, brez spremembe kot “↔” in zmanjšanje kot “↓”.

\*\*Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina, preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje

1x/dan = enkrat na dan; 2x/dan = dvakrat na dan; 3x/dan = trikrat na dan; 4x/dan = štirikrat na dan

Naslednja zdravila/kombinacije zdravil v primeru sočasne uporabe niso klinično pomembno vplivala/vplivale na razmerje vrednosti AUC rosuvastatina:

aleglitazar 0,3 mg, odmerjanje 7 dni; fenofibrat 67 mg, odmerjanje 7 dni 3x/dan; flukonazol 200 mg, odmerjanje 11 dni 1x/dan; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, odmerjanje 8 dni 2x/dan; ketokonazol, odmerjanje 200 mg 7 dni 2x/dan; rifampin, odmerjanje 450 mg 7 dni 1x/dan; silimarin, odmerjanje 140 mg 5 dni 3x/dan.

#### Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

*Antagonisti vitamina K:* Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali drug kumarinski antikoagulant), se lahko na začetku zdravljenja z zdravilom Ravalsyo ali pri postopnem zvečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, zveča INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Vrednost INR se lahko zmanjša, če prekinemo zdravljenje z zdravilom Ravalsyo ali če se zmanjša njegov odmerek. V takem primeru je zaželeno spremljanje INR.

*Peroralni kontraceptiv/hormonsko nadomestno zdravljenje:* Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %. Zvišanje ravni v plazmi je treba upoštevati pri določanju odmerka peroralnega kontraceptiva. Pri sočasnem dajanju rosuvastatina in zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje ni podatkov o farmakokinetiki, zato podobnega učinka ni mogoče izključiti. Vendar pa je bila ta kombinacija v kliničnih preizkušanjih pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

#### Druga zdravila:

*Digoksin:* Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja klinično pomembne interakcije z digoksinom niso verjetne.

*Fusidna kislina:* Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z rosuvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

*Pediatrična populacija:* Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravilo Ravalsyo je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano.

### Nosečnost

#### *Rosuvastatin*

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, morebitna nevarnost zaviranja HMG-CoA reduktaze pretehta prednosti zdravljenja med nosečnostjo. V raziskavah pri živalih so ugotovili, da so podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja omejeni (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, ga mora takoj prenehati uporabljati.

#### *Valsartan*

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Dojenje

Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Podatkov o njegovem izločanju v mleko pri ženskah ni na voljo (glejte poglavje 4.3).

O uporabi valsartana v času dojenja ni podatkov, zato uporaba valsartana v tem obdobju ni priporočena. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

#### Plodnost

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m<sup>2</sup> pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu zdravila Ravalsyo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

#### **4.8 Neželeni učinki**

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki med uporabo rosuvastatina so na splošno blagi in prehodni. Zaradi neželenih učinkov so iz kontroliranih kliničnih preizkušanj umaknili manj kot 4 % bolnikov, zdravljenih z rosuvastatinom.

V kontroliranih kliničnih študijah z valsartanom pri odraslih bolnikih s hipertenzijo je bila pogostnost vseh neželenih učinkov primerljiva s tisto pri placebo in v skladu s farmakologijo valsartana. Pogostnost neželenih učinkov ni videti sorodna z velikostjo odmerka ali s trajanjem zdravljenja, pa tudi ne s spolom, starostjo ali raso.

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov rosuvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj iz obdobja trženja. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih.

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )
- zelo redki ( $< 1/10.000$ )
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila in laboratorijskih izvidov, so po organskih sistemih naštetih v spodnji preglednici.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		valsartan	rosuvastatin
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	trombocitopenija	neznana pogostnost	redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita, nevtropenija	neznana pogostnost	-
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom	-	redki
	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo	neznana pogostnost	-
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	sladkorna bolezen <sup>1</sup>	-	pogosti
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija	neznana pogostnost	-
<i>Psihiatrične motnje</i>	depresija	-	neznana pogostnost
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica, glavobol	-	pogosti
	polinevropatija, izguba spomina	-	zelo redki
	periferna nevropatija, motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami),	-	neznana pogostnost
	miastenija gravis	-	neznana pogostnost
<i>Očesne bolezni</i>	očesna miastenija	-	neznana pogostnost
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami</i>	vrtočlavlavica	občasni	-

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>labirinta</i>			
<i>Žilne bolezni</i>	vaskulitis	neznana pogostnost	-
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja	-	neznana pogostnost
	kašelj	občasni	neznana pogostnost
<i>Bolezni prebavil</i>	bolečina v trebuhu	občasni	pogosti
	navzea	-	pogosti
	zaprtost	-	pogosti
	pankreatitis	-	redki
	driska	-	neznana pogostnost
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	hepatitis	-	zelo redki
	zlatenica	-	zelo redki
	zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz	-	redki
	zvišane vrednosti jetrnih testov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	neznana pogostnost	-
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	izpuščaj, srbenje	neznana pogostnost	občasni
	urtikarija	-	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	neznana pogostnost
	angioedem	neznana pogostnost	-
	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)	-	neznana pogostnost
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija	neznana pogostnost	pogosti
	miopatija (vključno z miozitisom), sindrom, podoben lupusu, pretrganje mišice	-	redki
	rabdomioliza	-	redki
	artralgija	-	zelo redki
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija	-	neznana pogostnost
	bolezni tetiv, katerih zaplet je lahko pretrganje	-	neznana pogostnost
<i>Bolezni sečil</i>	hematurija	-	zelo redki
	odpoved ali okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu	neznana pogostnost	-
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	ginekomastija	-	zelo redki
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija	-	pogosti
	edem	-	neznana pogostnost
	utrujenost	občasni	-

<sup>1</sup> Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče  $\geq 5.6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je pojav neželenih učinkov povezan z velikostjo

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odmerka.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

*Učinki na ledvice:* Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, se je pojavila proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. Sprememba beljakovin v seču z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov med zdravljenjem z 10 mg in 20 mg odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg. Manjše zvečanje z 0 ali v sledeh na stopnjo + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. V večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali je spontano izginila ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov kliničnih preizkušanj in podatkov v obdobju trženja zdravila do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo ledvično boleznijo.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih zdravljenih z rosuvastatinom, medtem ko podatki iz kliničnih preizkušanj kažejo na majhno pogostnost.

*Učinki na skeletne mišice:* O učinkih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji (vključno z miozitisom) in, redko, rabdomiolizi z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, so poročali pri jemanju vseh odmerkov rosuvastatina, še zlasti pa pri odmerkih, ki so bili večji od 20 mg.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili z velikostjo odmerka povezano zvišanje ravni CK. Povečanje je bilo večinoma blago, nesimptomatsko in prehodno. Če se raven CK zviša (na več kot petkratno ZMN), je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

*Učinki na jetra:* Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, opazili od velikosti odmerka odvisno povečanje transaminaz. Večina primerov je bila blaga, nesimptomatska in prehodna.

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje v spolnosti,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Število poročil o pojavu rabdomiolize, resnih ledvičnih dogodkov in resnih jetrnih dogodkov (predvsem zvišanja vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

#### Pediatrična populacija

V 52-tedenskem kliničnem preizkušanju so povečanje kreatin-kinaze na več kot desetkratno ZMN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opažali pogosteje kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). V drugih pogledih so bile varnostne značilnosti rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podobne kot pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)



1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok.

### Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov; pri tem je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti vznak in ustrezno popraviti volumen krvi.

Ni verjetno, da bi se valsartan lahko izločil s hemodializo.

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja rosuvastatina ni. Bolnika je treba zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podpirne ukrepe. Spremljati je treba jetrno delovanje in raven CK. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije; oznaka ATC: C10BX10.

#### Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT<sub>1</sub>, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Zvišana koncentracija angiotenzina II po zavrtju receptorjev AT<sub>1</sub> z valsartanom lahko stimulira nezavrtre receptorje podvrste AT<sub>2</sub>, ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev AT<sub>1</sub>. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT<sub>1</sub>, njegova afiniteta za receptorje AT<sub>1</sub> pa je veliko (približno 20.000-krat) večja kot za receptorje AT<sub>2</sub>. Valsartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo.

Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne vplivajo na ACE in ne potencirajo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V kliničnih preizkušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pojavnost suhega kašlja med prejemniki valsartana značilno manjša kot pri prejemnikih zaviralca ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi,  $p < 0,05$ ). V kliničnem preizkušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med terapijo z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ( $p < 0,05$ ).

#### Hipertenzija

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po uporabi posamičnega peroralnega odmerka, največje znižanje krvnega tlaka pa je doseženo v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nenadni prekinitvi valsartana niso sledili povratna hipertenzija ali drugi neželeni klinični učinki.

Drugo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonisti angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preizkušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni in kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je predhodnik holesterola. Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnem organu za zniževanje ravni holesterola.

Rosuvastatin poveča število jetrnih receptorjev za LDL na površini celice, pospeši privzem in katabolizem LDL in zavira nastajanje VLDL v jetrih ter tako zmanjša skupno število delcev VLDL in LDL.

Rosuvastatin zmanjšuje zvečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter poveča vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (neHDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih v VLDL, in zvišuje raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

**Preglednica 2: Učinkovitost odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)**

odmerek	N	holesterol LDL	skupni holesterol	holesterol HDL	TG	holesterol neHDL	ApoB	ApoA-I
placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Terapevtski učinek se pojavi prvi teden zdravljenja, 90 % največjega učinka pa po dveh tednih. Učinek je običajno največji po štirih tednih zdravljenja, nato pa tak tudi ostane.

Rosuvastatin je učinkovit pri zdravljenju odraslih s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez nje (ne glede na raso, spol ali starost in pri posebnih populacijah, na primer sladkornih bolnikih) in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Po združenih podatkih raziskave III. faze je bilo zdravljenje z rosuvastatinom na podlagi smernic *European Atherosclerosis Society* (EAS; 1998) učinkovito pri večini bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb (srednja izhodiščna vrednost holesterola LDL: 4,8 mmol/l). Približno 80 % bolnikov, ki so jemali po 10 mg zdravila, je po EAS doseglo ciljno vrednost za holesterol LDL (< 3 mmol/l).

V veliki raziskavi je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, na podlagi načrta o forsiranem titriranju odmerka, prejelo 20 do 80 mg rosuvastatina. Vsi odmerki so ugodno vplivali na lipidne parametre in doseganje ciljnih vrednosti. Po titriranju dnevnega odmerka na 40 mg (12 tednov zdravljenja) se je vrednost holesterola LDL zmanjšala za 53 %. 33 % bolnikov je doseglo ciljno vrednost holesterola LDL (< 3 mmol/l), kakor jo določajo smernice EAS.

V odprti raziskavi z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z 20 do 40 mg odmerki rosuvastatina. Srednja vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji zmanjšala za 22 %.

V kliničnih raziskavah z omejenim številom bolnikov je rosuvastatin med kombiniranim zdravljenjem s fenofibratom dodatno prispeval k učinkovitemu zmanjšanju vrednosti trigliceridov, v kombinaciji z niacinom pa k zvišanju ravni holesterola HDL (glejte poglavje 4.4).

V multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preizkušanju (METEOR) so 984 preiskovancev v starosti med 45 in 70 leti, z majhnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (opredeljeno tveganje po Framinghamski študiji < 10 % v 10 letih) in povprečno vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), a s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline intime medije karotidne arterije), randomizirali na 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali placebo za dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene debeline intime medije na 12 mestih karotidne arterije za -0,0145 mm/leto (95 % IZ: -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ). V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščem -0,0014 mm/leto (-0,12 %/leto (neznačilna razlika)), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen značilno napredovala +0,0131 mm/leto (1,12 %/leto ( $p < 0,0001$ )). Do sedaj še ni bilo dokazane neposredne povezave med zmanjšanjem DIM in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni. Skupina preiskovancev, ki je bila vključena v METEOR preizkušanje, je imela nizko tveganje za srčno-žilne bolezni in ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje s 40 mg rosuvastatina. Odmerek 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesteremijo in z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Utemeljitev za uporabo statinov v primarni preventivi: V intervencijskem preizkušanju za oceno rosuvastatina (JUPITER) so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov aterosklerotične srčno-žilne bolezni ocenili pri 17.802 moških (starost  $\geq 50$  let) in ženskah (starost  $\geq 60$  let).

Udeležence študije so randomizirali na placebo ( $n = 8901$ ) ali 20 mg rosuvastatina enkrat na dan ( $n = 8901$ ) in so jih spremljali povprečno 2 leti.

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Koncentracija holesterola LDL se je v skupini z rosuvastatinom zmanjšala za 45 % v primerjavi s skupino s placebom ( $p < 0,001$ ).

V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno framinghamsko oceno tveganja  $> 20\%$  (1558 preiskovancev), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ( $p = 0,028$ ) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 8,8. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ( $p = 0,193$ ). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9302 preiskovanca), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE  $\geq 5\%$  (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ( $p = 0,0003$ ) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 5,1. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ( $p = 0,076$ ).

V preizkušanju JUPITER je raziskovano zdravilo zaradi neželenega učinka nehalo uporabljati 6,6 % preiskovancev, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili: mialgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bolečine v trebuhu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) in izpuščaji (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pogosteje ali enako pogosto kot pri placebu, so bili okužbe sečil (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bolečine v hrbtu (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) in mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

#### *Valsartan*

Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah po zaužitju tablet in v 1 do 2 urah po zaužitju raztopine. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 % po zaužitju tablet in 39 % po zaužitju raztopine. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za približno 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) za približno 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

#### *Rosuvastatin*

Koncentracija rosuvastatina v plazmi je največja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20-odstotna.

### Porazdelitev

#### *Valsartan*

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi približno 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94–97 %), predvsem na albumin v serumu.

#### *Rosuvastatin*

Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 litrov. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Biotransformacija

#### *Valsartan*

Valsartan se ne biotransformira v veliki meri, kajti le približno 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

#### *Rosuvastatin*

Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10-odstotna). V raziskavah o presnovi *in vitro* so na človeških jetrnih celicah ugotovili, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Glavni izoencim, ki sodeluje, je CYP2C9, drugi, manj pomembni, pa so 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna presnovka sta N-demetilni in laktonski presnovek. N-demetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin sam je nosilec več kot 90 % aktivnosti zaviralca reduktaze HMG-CoA v obtoku.

### Izločanje

#### *Valsartan*

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  uro in  $t_{1/2\beta}$  približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem preko žolča z blatom (približno 83 % odmerka) in skozi ledvice s sečem (približno 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

#### *Rosuvastatin*

Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči približno 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči s sečem. Približno 5 % se ga s sečem izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja je približno 20 ur. Razpolovna doba izločanja se s povečanjem odmerka ne poveča. Srednji plazemski očistek je približno 50 litrov na uro (koeficient variacije znaša 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

### Linearnost/nelinearnost

#### *Rosuvastatin*

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. Farmakokinetični parametri se po več odmerkih ne spremenijo.

### **Posebne skupine bolnikov:**

#### *Starost in spol*

Starost in spol nista imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna kot pri odraslih prostovoljcih (glejte "Pediatrska populacija", spodaj).

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen.

#### *Rasa*

V farmakokinetičnih raziskavah z rosuvastatinom so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in  $C_{max}$  pri osebah azijskega porekla (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih, Korejcih) približno dvakrat večja kot pri osebah kavkazijskega porekla. Pri azijsko-indijski populaciji pride do 1,3-kratnega povečanja

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

srednje vrednosti AUC in  $C_{max}$ . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetičnih lastnostih med osebami kavkazijskega porekla in črno populacijo.

#### *Okvara ledvic*

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerno huda ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, N-demetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso našli nikakršne korelacije med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati (očistek kreatinina > 10 ml/min). Trenutno ni izkušenj o varni uporabi pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Valsartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

#### *Okvara jeter*

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare jeter, povečane izpostavljenosti rosuvastatinu niso ugotovili pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, je bila sistemska izpostavljenost najmanj dvakrat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. Ni pa izkušenj s preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

Približno 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v nespremenjeni obliki. Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso izvedli (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 let, niso povsem opredeljeni. Majhna farmakokinetična študija z rosuvastatinom (v tabletah) pri 18 pediatričnih bolnikih je pokazala, da je izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih po vsem sodeč primerljiva izpostavljenosti pri odraslih bolnikih. Poleg tega rezultati kažejo, da ni pričakovati velikih odklonov od sorazmernosti odmerku.

V študiji s 26 pediatričnimi hipertenzivnimi bolniki (v starosti od 1 leta do 16 let), ki so prejeli en sam odmerek valsartana v obliki suspenzije (povprečno 0,9 do 2 mg/kg, pri čemer je bil najvišji odmerek 80 mg), je bilo izločanje valsartana (v litrih na uro na kilogram) primerljivo pri vseh starostih, od 1 leta do 16 let, in podobno izločanju pri odraslih, ki uporabljajo isto obliko zdravila.

#### *Genetski polimorfizmi*

Odstranjevanje zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje transportni beljakovini OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih z genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP) obstaja tveganje za večjo izpostavljenost rosuvastatinu. Individualna polimorfizma SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA sta povezana z večjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (AUC) kot genotipa SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC. Ta specifična genotipizacija v klinični praksi ni uveljavljena, a za bolnike, za katere je znano, da imajo ta tipa polimorfizma, je priporočljiv nižji dnevni odmerek rosuvastatina.

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### *Zmanjšano ledvično delovanje*

Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so odmerki, toksični za mater, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso in upočasnitev razvoja (nepripravljen ušesni kanal) pri potomstvu (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60 kg bolnika).

V predkliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirotocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 in 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat oz. 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60 kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti v ledvicah, kjer so se pojavile spremembe, podobne nefropatiji, ki so vključevale zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Kaže, da terapevtski odmerki valsartana pri ljudeh ne vplivajo na hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic.

### Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novorojenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po porodu) v višini samo 1 mg/kg/dan (kar je približno 10-35 % najvišjega priporočenega pediatričnega odmerka 4 mg/kg/dan glede na sistemsko izpostavljenost zdravilu) je povzročilo persistentno neozdravljivo okvaro ledvic. Navedeni učinki so pričakovani prekomerno izraženi farmakološki učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov receptorjev tipa 1 angiotenzina II. Take učinke opažajo v primeru, da podgane prejemajo učinkovino v prvih 13 dneh življenja.

To obdobje se ujema s 36 tedni nosečnosti pri ljudeh, kar bi včasih lahko podaljšali tudi do 44. tedna po spočetju pri ljudeh. V študiji valsartana pri mladih živalih so podgane prejemale valsartan tudi do 70. dne in vpliva na dozorevanje ledvic (v 4. do 6. tednu po rojstvu) ni mogoče izključiti. Pri ljudeh poteka funkcionalno dozorevanje ledvic še celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti možnosti, da bi bili navedeni pojavi lahko klinično pomembni pri otrocih, ki so mlajši od 1 leta, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislekov glede varne uporabe zdravila pri otrocih, ki so starejši od 1 leta.

### Rosuvastatin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. Neželeni učinki, ki niso bili opaženi v kliničnih študijah, temveč pri živalih ob stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili: v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so opazili histopatološke spremembe jeter (ki so verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina) pri miših, podganah in, v manjši meri z učinki v

1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

žolčniku, pri psih, niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so ob uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno težo in krajšim preživetjem mladičev, in sicer pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
premreženi natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat  
manitol  
povidon K25  
natrijev lavrilsulfat  
rumeni železov oksid (E172)

#### Filmska obloga 10 mg/80 mg in 20 mg/80 mg filmsko obloženih tablet:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rdeči železov oksid (E172)

#### Filmska obloga 10 mg/160 mg filmsko obloženih tablet:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)

#### Filmska obloga 20 mg/160 mg filmsko obloženih tablet:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje



1.3.1	Valsartan/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02263/001-040

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. 11. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 4. 2022

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 5. 2023