

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ravalsya 10 mg/80 mg filmom obalené tablety
Ravalsya 20 mg/80 mg filmom obalené tablety
Ravalsya 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
Ravalsya 20 mg/160 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ravalsya 10 mg/80 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 80 mg valsartanu.

Ravalsya 20 mg/80 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 80 mg valsartanu.

Ravalsya 10 mg/160 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 160 mg valsartanu.

Ravalsya 20 mg/160 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 160 mg valsartanu.

Pomocná látka so známym účinkom:

	10 mg/80 mg filmom obalené tablety	20 mg/80 mg filmom obalené tablety	10 mg/160 mg filmom obalené tablety	20 mg/160 mg filmom obalené tablety
laktóza	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (Tableta).

Ravalsya 10 mg/80 mg filmom obalené tablety: tmavoružové okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s vyrytým označením „K4“ na jednej strane tablety. Priemer tablety: 8,7 – 9,3 mm.

Ravalsya 20 mg/80 mg filmom obalené tablety: tmavoružové mierne bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s vyrytým označením „K3“ na jednej strane tablety. Rozmery tablety: 14,7 – 15,3 mm x 6,7–7,3 mm.

Ravalsya 10 mg/160 mg filmom obalené tablety: tmavoružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým označením „K2“ na jednej strane tablety. Rozmery tablety: 16,7 – 17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

Ravalsya 20 mg/160 mg filmom obalené tablety: svetlé hnedožlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým označením „K1“ na jednej strane tablety. Rozmery tablety: 16,7 – 17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ravalsya je indikovaná ako substitučná liečba pacientom, ktorí sú adekvátne kontrolovaní valsartanom a rosuvastatínom podávanými súbežne v rovnakej dávke ako sú v kombinácii, na liečbu hypertenzie u dospelých pacientov, u ktorých sa predpokladá vysoké riziko prvej kardiovaskulárnej príhody (na prevenciu závažných kardiovaskulárnych príhod), alebo s jedným z nasledujúcich súčasne prítomných ochorení:

- primárna hypercholesterolémia (typu IIa vrátane heterozygotnej formy familiárnej hypercholesterolémie) alebo zmiešaná dyslipidémia (typu IIb),
- homozygotná familiárna hypercholesterolémia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred začiatkom liečby sa pacient musí nastaviť na štandardnú diétu znižujúcu cholesterol, ktorá má pokračovať počas celej liečby.

Odporúčaná dávka Ravalsye je jedna tableta denne.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na Ravalsyu majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívanými v rovnakom čase. Dávka Ravalsye má byť určená na základe dávok jednotlivých zložiek kombinácie užívaných v čase zmeny liečby.

Ak je požadovaná zmena dávkovania pre ktorúkoľvek z účinných látok fixnej kombinácie z akéhokoľvek dôvodu (napr. novodiagnostikované pridružené ochorenie, zmena stavu pacienta, alebo v dôsledku liekových interakcií), na nastavenie dávkovania sa majú použiť znovu jednotlivé zložky.

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

Starší pacienti

Nevyžaduje sa úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky.

Použitie Ravalsye u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované v akejkoľvek dávke (pozri časti 4.3 a 5.2).

U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2). Súbežné použitie valsartanu s aliskirénom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m² (rýchlosť glomerulárnej filtrácie kreatinínu prepočítaná na povrch tela)) (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 a nižším sa nezaznamenalo žiadne zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu. Zvýšenie systémovej expozície sa však pozorovalo u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné zhodnotiť funkciu obličiek (pozri časť 4.4). Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s Childovým-Pughovým skóre nad 9. Ravalsya je kontraindikovaná u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3), s ťažkou poruchou funkcie pečene, s biliárnou cirhózou a u pacientov s cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy nemá dávka valsartanu prekročiť 80 mg.

Rasa

U osôb ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Genetický polymorfizmus

Je známe, že špecifické typy genetických polymorfizmov môžu viesť k nárastu expozície rosuvastatínu (pozri časť 5.2). Pre pacientov, u ktorých je známe, že majú takéto špecifické typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

Súbežná liečba

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (vrátane rabdomyolýzy) sa zvyšuje, keď je rosuvastatín podávaný súbežne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu rosuvastatínu v dôsledku interakcií s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a niektoré inhibítory proteázy, vrátane kombinácie ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom a/alebo tipranavirom, pozri časti 4.4 a 4.5). Pokiaľ to je možné, majú sa zvážiť alternatívne lieky, a ak je to nevyhnutné, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby rosuvastatínom. V situáciách, keď je súbežné podávanie týchto liekov s rosuvastatínom nevyhnutné, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby a úprava dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ravalsye nebola u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov stanovená. Preto sa Ravalsya neodporúča používať u pacientov vo veku menej ako 18 rokov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne ochorenie pečene, vrátane nevysvetliteľného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz nad trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN).
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Myopatia.
- Súbežná kombinácia sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).
- Súbežná liečba cyklosporínom.
- Gravidita a laktácia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Súbežné užívanie valsartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na obličky

U pacientov, ktorí boli liečení vyššími dávkami rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala vo väčšine prípadov prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria

nepredznamenávala akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8). Výskyt hlásení závažných renálnych nežiaducich udalostí je v postmarketingovom používaní vyšší pri dávke 40 mg. U pacientov liečených dávkami 30 mg a 40 mg sa má zväžiť zaradenie sledovania obličkových funkcií do rutinných kontrol.

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s bezpečným použitím u pacientov s klírensom kreatinínu <10 ml/min a u dialyzovaných pacientov, preto sa má valsartan používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Úprava dávky nie je potrebná u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežné používanie antagonistov receptorov angiotenzínu (ARB) – vrátane valsartanu – alebo inhibítorov ACE s aliskirénom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Stenóza renálnej artérie

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou solitárnej obličky nebola bezpečnosť valsartanu stanovená.

Krátkodobé podávanie valsartanu dvanástim pacientom s renovaskulárnou hypertenziou zapríčinenou jednostrannou stenózou renálnej artérie nespôsobilo žiadne významné zmeny renálnej hemodynamiky, kreatinínu v sére, alebo dusíka močoviny v krvi (BUN). Iné lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín však môžu zvýšiť hladinu močoviny v krvi alebo kreatinínu v sére, a preto sa u pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie liečených valsartanom odporúča monitorovanie renálnych funkcií.

Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným používaním valsartanu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transplantáciu obličky.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane valsartanu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba valsartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Hyperkaliémia

Súbežné používanie valsartanu s doplnkami draslíka, draslík šetriacimi diuretikami, náhradami soli obsahujúcimi draslík alebo inými liečivami, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka (heparín, atď.) sa neodporúča. Monitorovanie hladín draslíka sa má robiť podľa potreby.

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u takých, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík, sa môže po začatí liečby valsartanom v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa musí upraviť pred začiatkom liečby valsartanom, napr. znížením dávky diuretika.

Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo ako sú napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza. Pri užívaní ezetimibu v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA reduktázy bol vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásený výskyt rabdomyolýzy. Nedajú sa celkom vylúčiť farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5), a preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri súbežnom užívaní týchto liekov. Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA reduktázy je výskyt prípadov rabdomyolýzy spojených s užívaním rosuvastatínu v postmarketingovom sledovaní vyšší pri dávke 40 mg.

Výšetrenie hladiny kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prípade prítomnosti akejkoľvek inej hodnovernej príčiny zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže sťažiť interpretáciu výsledkov. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5 -krát ULN), je potrebné opäť vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5 - 7 dní. Ak opakovaný test potvrdí východiskové hodnoty CK > 5 -krát ULN, liečba sa nemá začať.

Pred liečbou

Ravalsya sa má, podobne ako iné inhibítory reduktázy HMG-CoA, predpisovať s opatrnosťou pacientom s nasledovnými predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy.

K týmto predispozičným faktorom patria:

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreoidizmus,
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárných porúch,
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA reduktázy alebo fibrátov,
- nadmerné požívanie alkoholu,
- vek nad 70 rokov,
- okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2),
- súbežné užívanie fibrátov.

U týchto pacientov sa má zvážiť riziko liečby v porovnaní s možným prínosom a odporúča sa ich klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5 -krát ULN), liečba sa nemá začať.

Počas liečby

Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú spojené s celkovou nevoľnosťou alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy (CK). Ak sa zistí výrazné zvýšenie hladiny kreatínkinázy (> 5 -krát ULN), alebo ak sú svalové symptómy závažné alebo spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK ≤ 5 -krát ULN), liečba sa musí prerušiť. Po ústupe príznakov a úprave hodnôt CK do normálu sa má zvážiť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA reduktázy v najnižšej dávke a pacienta je potrebné starostlivo sledovať.

Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné. Veľmi zriedkavo bola hlásená imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM, immune-mediated necrotising myopathy) počas alebo po liečbe niektorými statínmi, vrátane rosuvastatínu. IMNM je klinicky charakterizovaná proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi.

V klinických skúšaní sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou liečbou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svalstvo. U pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG-CoA reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej vrátane gemfibrozilu, cyklosporínu, kyseliny nikotínovej, azolových antimykotík, inhibítorov proteáz a makrolidových antibiotík sa však pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Preto sa kombinácia Ravalsye a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním Ravalsye s fibrátmi alebo

niacínom sa má starostlivo zväžiť v porovnaní s potenciálnymi rizikami takýchto kombinácií. Užívanie dávok 30 mg a 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované. (Pozri časti 4.5 a 4.8).

Ravalsya sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej, alebo v priebehu 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje systémové použitie kyseliny fusidovej za nevyhnutné, má byť počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušená. U pacientov, ktorým bol podávaný statín v kombinácii s kyselinou fusidovou, bol hlásený výskyt rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby pri výskyte akýchkoľvek príznakov svalovej slabosti, bolesti alebo zvýšenej citlivosti na dotyk okamžite vyhľadal lekára.

Liečba statínom môže byť obnovená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, keď je potrebná dlhodobá systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, sa má potreba súbežného podávania Ravalsye spolu s kyselinou fusidovou posúdiť individuálne a pod dôsledným lekársym dohľadom.

Ravalsya sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na rozvoj sekundárneho zlyhania obličiek v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy; alebo nekontrolované záchvaty/kŕče).

Myasténia gravis alebo očná myasténia

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú de novo alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očnú myasténiu (pozri časť 4.8). Ravalsya sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe rosuvastatínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto reakcie, liečba Ravalsyou sa má okamžite ukončiť a má sa zväžiť alternatívna liečba.

Ak sa u pacienta počas užívania Ravalsye objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Ravalsyou sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy, aj pri podávaní Ravalsye sa má venovať zvýšená pozornosť pacientom, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Pred začiatkom a 3 mesiace po začatí liečby rosuvastatínom sa odporúča vykonať funkčné testy pečene. Liečba Ravalsyou sa má prerušiť alebo dávka Ravalsye znížiť, ak je hladina sérových transamináz 3-krát vyššia ako horná hranica normálnych hodnôt. Výskyt hlásení závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hepatálnych transamináz) je pri postmarketingovom užívaní vyšší pri dávke 40 mg.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreoidizmom alebo nefrotickým syndrómom je potrebné vyliečiť primárne ochorenie pred začatím liečby Ravalsyou.

Rasa

Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšenú expozíciu u pacientov ázijského pôvodu v porovnaní s kaukazskou rasou (belosi) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Inhibítory proteázy

Zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu bolo pozorované u pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Má sa zvážiť prínos znižovania hladiny lipidov užívaním rosuvastatínu u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy aj možnosť zvýšenia koncentrácie rosuvastatínu v plazme pri začatí liečby a pri titrácii dávky rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, kým sa neupraví dávka rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Intersticiálne ochorenie pľúc

Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc boli hlásené pri niektorých statínoch, obzvlášť počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.8). Existujúce príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, strata telesnej hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že pacient má rozvinuté intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínom. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

V štúdií JUPITER bola hlásená celková frekvencia diabetes mellitus 2,8 % pri rosuvastatíne a 2,3 % pri placebe, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou (HOCM).

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Anamnéza angioedému

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba Ravalsya má byť okamžite ukončená a Ravalsya nemá byť znovu podaná.

Ravalsya obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s Ravalsyou

S Ravalsyou a inými liekmi neboli uskutočnené žiadne interakčné štúdie.

Interakcie súvisiace s valsartanom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) s ARB, ACEI alebo aliskirénom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Súbežné použitie sa neodporúča

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II sa zaznamenal reverzibilný nárast sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Keďže nie je dostatok skúseností so súbežným používaním valsartanu a lítia, táto kombinácia sa neodporúča. Ak je použitie tejto kombinácie nevyhnutné, odporúča sa dôsledné sledovanie hladín lítia v sére.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady solí obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka

Ak je užívanie lieku ovplyvňujúceho hladiny draslíka v kombinácii s valsartanom nevyhnutné, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

Pri súbežnom používaní je potrebná opatrnosť

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej >3 g/deň a neselektívnych NSAID

Pri súbežnom podávaní antagonistov receptorov angiotenzínu II s NSAID môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Navyše môže súbežné použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a k zvýšeniu hladín draslíka v sére. Preto sa na začiatku liečby, spolu s dostatočnou hydratáciou pacienta, odporúča monitorovanie funkcie obličiek.

Transportéry

Výsledky štúdie *in vitro* naznačujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1/OATP1B3 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (napr. rifampicínu, cyklosporínu) alebo inhibítora efluxného transportéra (napr. ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Začatie alebo ukončenie súbežnej liečby s týmito liekmi sa má vykonať s náležitou opatrnosťou.

Ďalšie

V liekových interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie medzi valsartanom a niektorým z nasledujúcich liečiv: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

Pediatrická populácia

Pri hypertenzii u detí a dospievajúcich, pri ktorej sú častým primárnym ochorením renálne abnormality, sa odporúča postupovať opatrne pri súbežnom podávaní valsartanu a ďalších liečiv, ktoré

inhibujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo môže zvyšovať draslík v sére. Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú dôsledne sledovať.

Interakcie súvisiace s rosuvastatínom

Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

Inhibitory transportérov

Rosuvastatín je substrátom pre určité transportné proteíny, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie rosuvastatínu s liekmi, ktoré sú inhibítormi týchto transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu koncentrácie rosuvastatínu v plazme a k zvýšeniu rizika myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 Tabuľka 1).

Cyklosporín

Počas súbežného podávania rosuvastatínu a cyklosporínu sa pozorovalo, že hodnoty AUC rosuvastatínu boli v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri Tabuľku 1). Rosuvastatín je kontraindikovaný u pacientov súbežne užívajúcich cyklosporín (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie s cyklosporínom nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

Inhibitory proteázy

Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri Tabuľku 1). Napríklad, súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetického skúšania bolo spojené s približne 3-násobným zvýšením AUC a 7-násobným zvýšením C_{max} rosuvastatínu. Môže sa zväziť súbežné užívanie rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy po starostlivom zvážení úprav dávok rosuvastatínu na základe očakávaného zvýšenia expozície rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 Tabuľka 1).

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká

Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému vzostupu C_{max} a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4).

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne farmakokineticky relevantné interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu.

Gemfibrozil, fenofibrát, ďalšie fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA reduktázy - pravdepodobne preto, že môžu spôsobiť myopatiu aj pri samostatnom podaní. Súbežné podávanie dávok 30 mg a 40 mg s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). U týchto pacientov sa má liečba tiež začať dávkou 5 mg.

Ezetimib

Súbežné užívanie 10 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu u pacientov s hypercholesterolémiou malo za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu (Tabuľka 1). Farmakodynamické interakcie medzi Ravalsyom a ezetimibom sa v zmysle nežiaducich účinkov nedajú vylúčiť (pozri časť 4.4).

Antacidá

Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid obsahujúcej hydroxid hlinitý a horečnatý viedlo k poklesu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu približne o 50 %. Tento účinok sa však zmiernil, ak sa antacidum podalo 2 hodiny po podaní Ravalsye. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.

Erytromycín

Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC a k 30 % zníženiu hodnoty C_{max} rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom.

Izoenzýmy cytochrómu P450

Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Rosuvastatín je okrem toho slabým substrátom pre tieto izoenzýmy. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie.

Interakcie vyžadujúce úpravy dávky rosuvastatínu (pozri tiež Tabuľku 1)

Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávku rosuvastatínu. Ak je očakávané zvýšenie expozície (AUC) dvojnásobné alebo vyššie, má sa začať s 5 mg dennou dávkou rosuvastatínu podávanou jedenkrát denne. Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť upravená tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu nepresahovala dennú dávku 40 mg rosuvastatínu užívaného bez interakcií s liekmi, napríklad 20 mg dávka rosuvastatínu s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a 10 mg dávka rosuvastatínu s kombináciou atazanavir/ritonavir (3,1-násobné zvýšenie).

Tikagrelor: Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, čím sa zvyšuje riziko akumulácie rosuvastatínu. Hoci presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch viedlo súbežné užívanie tikagreloru a rosuvastatínu k zníženiu funkcie obličiek, zvýšeniu hladiny CPK a rabdomyolýze.

V prípade, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu o menej ako 2-násobne, nie je nutné znižovať začiatočnú dávku, je však potrebné postupovať opatrne, ak sa dávka rosuvastatínu zvýši na viac ako 20 mg.

Tabuľka 1. Účinok súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v poradi klesajúcej mohutnosti účinku) z publikovaných klinických skúšaní

2-násobné alebo viac ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) raz denne počas 15 dní	10 mg, jednorazová dávka	7,4-násobne ↑
cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobne ↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg, jednorazová dávka	5,2-násobne ↑
regorafenib 160 mg OD, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	3,8-násobne ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	3,1-násobne ↑
roxadustát 200 mg QOD	10 mg, jednorazová dávka	2,9-násobne
veltapasvir 100 mg OD	10 mg jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
teriflunomid	nie je k dispozícii	2,5-násobne
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑

lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne ↑
kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorazová dávka	2,1-násobne
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
tafamidis 61 mg BID 1. a 2. deň, následne OD 3. až 9. deň	10 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne
fostatinib 100 mg dvakrát denne	20 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne
Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne
eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobne ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobne ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑
dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobne ↑
itrakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg, OD, 14 dní	1,2- násobne ↑**
Zníženie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓

*Údaje uvedené ako x-násobná zmena predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a podávaním rosuvastatínu samotného. Údaje uvedené ako percentuálna zmena predstavujú percentuálny rozdiel v porovnaní s rosuvastatínom samotným.

Zvýšenie je vyjadrené ako „↑“, zníženie ako „↓“.

**Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií zameraných na rôzne dávkovania rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejší pomer.

AUC = plocha pod krivkou, OD = raz denne, BID = dvakrát denne, TID = trikrát denne, QID = štyrikrát denne, QOD = každý druhý deň

Nasledujúce liečivá/kombinácie nemali klinicky významný vplyv na pomer AUC rosuvastatínu pri súbežnom podávaní: aleglitazar v dávke 0,3 mg podávanej počas 7 dní; fenofibrát v dávke 67 mg podávanej TID počas 7 dní; flukonazol v dávke 200 mg podávanej OD počas 11 dní; fosamprenavir v dávke 700 mg/ritonavir v dávke 100 mg podávanej BID počas 8 dní; ketokonazol v dávke 200 mg podávanej BID počas 7 dní; rifampicín v dávke 450 mg podávanej OD počas 7 dní; silymarín v dávke 140 mg podávanej TID počas 5 dní.

Vplyv rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

Antagonisty vitamínu K

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy, môže začatie liečby alebo zvyšovanie dávky Ravalsye u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulanty) viesť k zvýšeniu medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, International Normalised Ratio). Prerušenie podávania alebo zníženie dávky Ravalsye môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné kontrolovať INR.

Perorálne kontraceptíva/substitučná hormonálna liečba (hormone replacement therapy, HRT)

Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Takéto zvýšenie hladín v plazme je potrebné vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne rosuvastatín a substitučnú hormonálnu liečbu nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa podobný účinok nedá vylúčiť. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických skúšaniach a bola dobre znášaná.

Iné lieky

Digoxín

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakávajú žiadne klinicky relevantné interakcie s digoxínom.

Kyselina fusidová

Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou neboli vykonané. Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov).

Ak je liečba systémovej kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba rosuvastatínom má byť prerušená počas celého trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií u pediatrických pacientov nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ravalsya je kontraindikovaná počas gravidity a laktácie (pozri časť 4.3).

Gravidita

V súvislosti s rosuvastatínom

Ženy vo fertilnom veku musia používať počas liečby účinnú antikoncepciu.

Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývin plodu nenahradiateľné, potenciálne riziká vyplývajúce z inhibície HMG-CoA reduktázy prevažujú nad prínosom liečby počas gravidity. Štúdie na zvieratách poskytli obmedzené dôkazy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ak počas užívania tohto lieku pacientka otehotnie, liečba sa má okamžite ukončiť.

V súvislosti s valsartanom

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s podávaním antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa pokračovanie liečby AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zhoršenie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Ravalsya je kontraindikovaná počas dojčenia. Obmedzené údaje naznačujú, že rosuvastatín je prítomný v materskom mlieku. Rosuvastatín sa u potkanov vylučuje do mlieka. Vzhľadom na mechanizmus účinku rosuvastatínu existuje potenciálne riziko nežiaducich reakcií u dieťaťa.

Obmedzené údaje naznačujú, že valsartan sa nevylučuje do materského mlieka. Napriek tomu sa valsartan neodporúča a sú uprednostňované alternatívne liečby, ktoré majú lepšie preukázaný bezpečnostný profil počas dojčenia, najmä ak sú dojčení novorodenci alebo predčasne narodené deti.

Fertilita

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samic potkanov pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia ako maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m² (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá s Ravalsyou. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať na vedomie, že sa počas liečby môžu príležitostne objaviť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie pozorované v súvislosti s rosuvastatínom sú spravidla mierne a prechodné.

V kontrolovaných klinických skúšaniach menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v skúšaní kvôli nežiaducim reakciám.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s valsartanom u dospelých pacientov s hypertenziou bola celková incidencia nežiaducich reakcií porovnateľná s placebom a zhoduje sa s farmakologickými vlastnosťami valsartanu. Incidencia nežiaducich reakcií nemala vzťah k dávke alebo trvaniu liečby a nesúvisela ani s pohlavím, vekom alebo rasou.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Na základe údajov z klinických skúšaní a rozsiahlych postmarketingových skúseností je v nasledujúcej tabuľke uvedený profil nežiaducich reakcií pre rosuvastatín. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov.

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických skúšaníach, po uvedení lieku na trh a z laboratórnych nálezov sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov.

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Valsartan	Rosuvastatín
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	trombocytopénia	neznáme	zriedkavé
	znížený hemoglobín, znížený hematokrit, neutropénia	neznáme	-
<i>Poruchy imunitného systému</i>	hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému	-	zriedkavé
	hypersenzitivita vrátane sérovej choroby	neznáme	-
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	diabetes mellitus ¹	-	časté
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia	neznáme	-
<i>Psychické poruchy</i>	depresia	-	neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>	závraty, bolesť hlavy	-	časté
	polyneuropatia, strata pamäti	-	veľmi zriedkavé
	periférna neuropatia, poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočných môr)	-	neznáme
	myasténia gravis	-	neznáme
<i>Poruchy oka</i>	očná myasténia	-	neznáme
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	vertigo	menej časté	-
<i>Poruchy ciev</i>	vaskulitída	neznáme	-
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dyspnoe	-	neznáme
	kašeľ	menej časté	neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	bolesť brucha	menej časté	časté
	nauzea	-	časté
	zápcha	-	časté
	pankreatitída	-	zriedkavé
	hnačka	-	neznáme
	intestinálny angioedém	veľmi zriedkavé	-
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>	hepatitída	-	veľmi zriedkavé
	žltáčka	-	veľmi zriedkavé
	zvýšenie hepatálnych transamináz	-	zriedkavé
	zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene, vrátane zvýšenej hladiny bilirubínu v sére	neznáme	-
<i>Poruchy kože</i>	vyrážka, pruritus	neznáme	menej časté
	žihľavka	-	menej časté

<i>a podkožného tkaniva</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	neznáme
	angioedém	neznáme	-
	lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)	-	neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	myalgia	neznáme	časté
	myopatia (vrátane myozitídy), syndróm podobný lupusu, ruptúra svalu	-	zriedkavé
	rabdomyolýza	-	zriedkavé
	artralgia	-	veľmi zriedkavé
	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia	-	neznáme
	poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou	-	neznáme
<i>Poruchy obličiek a močovej sústavy</i>	hematúria	-	veľmi zriedkavé
	zlyhanie a porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v sére	neznáme	-
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	gynekomastia	-	veľmi zriedkavé
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	asténia	-	časté
	edém	-	neznáme
	únavu	menej časté	-

¹Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy, výskyt nežiaducich účinkov lieku má stúpajúcu tendenciu so zvyšujúcou sa dávkou.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Účinky na obličky

U pacientov liečených rosuvastatínom sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac v určitom časovom úseku liečby sa pozorovala pri podávaní rosuvastatínu 10 a 20 mg u menej ako 1 % pacientov, pri podávaní rosuvastatínu 40 mg približne u 3 % pacientov. Pri podávaní 20 mg rosuvastatínu sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie z negatívneho alebo stopového nálezu na +. Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu alebo k vymiznutiu proteinúrie. Zhodnotenie údajov z klinických skúšaní a užívania po uvedení lieku na trh doteraz neidentifikovalo príčinnú súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek.

U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozoroval výskyt hematúrie a údaje z klinických skúšaní preukázali, že jej výskyt je nízky.

Účinky na kostrovú svalstvo

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrovú svalstvo ako sú napr. myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho.

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup koncentrácie kreatínkinázy (CK); vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CK zvýšia (> 5 -krát ULN), liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.4).

Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy, u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup transamináz; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

Po podaní niektorých statínov boli hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti:

- sexuálna dysfunkcia,
- výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4).

Výskyt prípadov rabdomyolýzy, závažných renálnych nežiaducich účinkov a závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hodnôt hepatálnych transamináz) je vyšší pri dávke 40 mg.

Pediatrická populácia

Zvýšenie hladiny kreatínkinázy >10-krát ULN a svalové príznaky sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovom klinickom skúšaní v pediatrickej populácii častejšie v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4). V ostatných ohľadoch bol bezpečnostný profil rosuvastatínu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie valsartanom môže spôsobiť výraznú hypotenziu, čo môže viesť k zníženiu stavu vedomia, cirkulačnému kolapsu a/alebo šoku.

Liečba

Terapeutické opatrenia závisia od času požitia lieku, typu a závažnosti symptómov. Prvoradá je stabilizácia cirkulačných pomerov.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo a rýchlo sa má doplniť objem krvi. Odstránenie valsartanu hemodialýzou je nepravdepodobné.

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania rosuvastatínom. Ak dôjde k predávkovaniu, liečba je symptomatická a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nie je prospešná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA reduktázy, iné kombinácie, ATC kód: C10BX10

Valsartan

Valsartan je perorálne účinný, silný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na AT₁ podtyp receptorov zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazme po blokáde receptorov AT₁ valsartanom môžu stimulovať nezablokované receptory AT₂, čo pravdepodobne vyvažuje účinok receptorov AT₁. Valsartan neprejavuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptoroch a má oveľa (asi 20 000-krát) vyššiu afinitu k AT₁ ako k AT₂ receptorom. Nie je známe, že by sa valsartan viazal na iné receptory hormónov alebo ich

blokoval alebo sa viazal alebo blokoval iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité pri regulácii kardiovaskulárneho systému.

Valsartan neinhibuje ACE (známy tiež ako kinináza II), ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substance P nie sú prítomné, antagonizmy receptorov angiotenzínu II sa pravdepodobne nespájajú s kašľom. V klinických skúšaniach porovnávajúcich valsartan s ACE inhibítorom sa suchý kašeľ vyskytoval významne ($P < 0,05$) v menšej miere u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili ACE inhibítorom (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby ACE inhibítormi malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % liečených ACE inhibítorom ($P < 0,05$).

Hypertenzia

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou viedlo k redukcii krvného tlaku bez ovplyvnenia frekvencie pulzu.

U väčšiny pacientov dochádza po podaní jednorazovej perorálnej dávky k nástupu antihypertenzného účinku v priebehu 2 hodín a najväčšie zníženie krvného tlaku je dosiahnuté v priebehu 4-6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva po dobu 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania je zjavný antihypertenzný účinok dosiahnutý v priebehu 2 týždňov a maximálny účinok sa dosiahne v priebehu 4 týždňov a ten pri dlhodobej liečbe pretrváva. Pri kombinácii s hydrochlorotiazidom sa dosiahne významné aditívne zníženie krvného tlaku.

Náhle vysadenie valsartanu nebolo spojené s návratom hypertenzie („rebound fenomén“) alebo inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Rosuvastatín

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG-CoA reduktázy, enzýmu limitujúceho rýchlosť syntézy cholesterolu, ktorý konvertuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

Rosuvastatín zvyšuje počet LDL receptorov v pečeni na povrchu buniek, čím sa zosilňuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje syntézu VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu a triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri Tabuľku 2). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C a nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

Tabuľka 2: Dávkovo závislá odpoveď u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravená priemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty)

Dávka	N	LDL-C	Celkový-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Liečebný účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa od začiatku liečby a 90 % maximálnej odpovede sa dosiahne spravidla do 2 týždňov. Maximálna odpoveď sa obyčajne dosiahne do 4 týždňov a potom sa udržiava.

Rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou, s hypertriglyceridémiou i bez nej, bez ohľadu na rasu, pohlavie či vek; je účinný u osobitných skupín pacientov, napríklad u diabetikov a u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Kumulované údaje z fázy III klinického skúšania ukázali, že rosuvastatín bol účinný v liečbe väčšiny pacientov s hypercholesterolémiou typu IIa a IIb (priemerné východiskové hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) podľa prijatých smerníc Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS; 1998); približne 80 % pacientov užívajúcich rosuvastatín 10 mg dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l) odporúčané smernicami EAS.

V rozsiahlej štúdii s pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával 435 osobám v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej sily lieku. Vo všetkých dávkach vykazoval priaznivý účinok na parametre lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titracii na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené smernicami EAS.

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdii sa hodnotila odpoveď 42 pacientov s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie na rosuvastatín 20 - 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22 %.

V klinických skúšaníach, do ktorých bol zaradený obmedzený počet pacientov, sa preukázalo, že rosuvastatín má v kombinácii s fenofibrátom aditívny účinok na znižovanie hladiny triglyceridov a v kombinácii s niacinom na zvyšovanie hladín HDL-C (pozri časť 4.4).

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (METEOR) bolo 984 pacientov vo veku od 45 do 70 rokov s nízkym rizikom ICHS (definovanom ako Framinghamské riziko < 10 % počas viac ako 10 rokov), s priemernou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale so subklinickou aterosklerózou (zistenou pomocou CIMT - Carotid Intima Media Thickness) randomizovaných na liečbu buď rosuvastatínom 40 mg jedenkrát denne alebo placebom počas 2 rokov. Rosuvastatín v porovnaní s placebom signifikantne spomalil progresiu aterosklerotického procesu zisteného pomocou CIMT na 12 miestach karotídy, a to o -0,0145 mm/rok [95 % CI -0,0196 až - 0,0093; $p < 0,0001$]. Zmena z východiskovej hodnoty u skupiny pacientov liečených rosuvastatínom bola -0,0014 mm/rok [-0,12 %/rok (nesignifikantné)] v porovnaní s progresiou [+ 0,0131 mm/rok (1,12 %/rok ($p < 0,0001$)) u pacientov užívajúcich placebo. Zatiaľ sa nepreukázala priama súvislosť medzi znížením CIMT a redukciou rizika výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Populácia pacientov, ktorá sa zúčastnila klinického skúšania METEOR, je z hľadiska koronárneho ochorenia srdca (ICHS) nízkoriziková a nepredstavuje cieľovú populáciu pre liečbu rosuvastatínom v dávke 40 mg. Rosuvastatín v dávke 40 mg sa má podávať len pacientom s ťažkou hypercholesterolémiou s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (pozri časť 4.2).

Zdôvodnenie použitia statínov v primárnej prevencii: Intervenčná štúdia s rosuvastatínom (JUPITER štúdia) posudzovala vplyv rosuvastatínu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u 17 802 mužov (≥ 50 rokov) a žien (≥ 60 rokov). Účastníci štúdie boli náhodne rozdelení do skupiny s placebom ($n=8901$) alebo rosuvastatínom 20 mg jedenkrát denne ($n=8901$) a boli sledovaní počas jej trvania v priemere 2 roky. Koncentrácia LDL-cholesterolu sa znížila o 45 % ($p < 0,001$) v rosuvastatínovej skupine v porovnaní so skupinou s placebom.

V post-hoc analýze vysoko rizikovej podskupiny osôb s východiskovým Framinghamským rizikovým skóre > 20 % (1558 osôb) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu ($p=0,028$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Zníženie absolútneho rizika v miere udalostí bolo 8,8 prípadov na 1000 pacientorokov. Celková mortalita sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila ($p=0,193$). V post-hoc analýze vysoko rizikovej podskupiny subjektov (celkovo 9302 osôb) s východiskovým SCORE rizikom ≥ 5 % (extrapolovaným, aby boli zahrnutí pacienti nad 65 rokov) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu ($p=0,0003$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Zníženie absolútneho rizika v miere udalostí bolo 5,1 prípadov na 1000 pacientorokov. Celková mortalita v tejto vysoko rizikovej skupine sa nezmenila ($p=0,076$).

V štúdiu JUPITER prerušilo z dôvodu nežiaducich udalostí liečbu 6,6 % subjektov liečených rosuvastatínom a 6,2 % subjektov liečených placebom. Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré viedli k prerušeniu liečby boli: myalgia (0,3 % rosuvastatín, 0,2 % placebo), abdominálna bolesť (0,03 % rosuvastatín, 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatín, 0,03 % placebo). Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s vyššou alebo rovnakou frekvenciou ako pri placebe, boli uroinfekcie (8,7 % rosuvastatín, 8,6 % placebo), nazofaryngitída (7,6 % rosuvastatín, 7,2 % placebo), bolesť chrbta (7,6 % rosuvastatín, 6,9 % placebo) a myalgia (7,6 % rosuvastatín, 6,6 % placebo).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Valsartan

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sú maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnuté v priebehu 2-4 hodín tabletovou liekovou formou a 1-2 hodín s liekovou formou roztoku. Priemerná

absolútna biologická dostupnosť valsartanu je 23% pri tabletách a 39% pri liekovej forme roztoku. Jedlo znižuje expozíciu (meranú pomocou AUC) valsartanu približne o 40% a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) približne o 50%, hoci približne po 8 hodinách po podaní dávky sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné pre skupinu osôb, ktorá ho užila s jedlom ako pre skupinu osôb, ktorá ho užila nalačno. Toto zníženie AUC však nie je sprevádzané klinicky významným znížením terapeutického účinku a valsartan preto môže byť užívaný s jedlom alebo bez jedla.

Rosuvastatín

Maximálne koncentrácie rosuvastatínu v plazme sa dosahujú približne 5 hodín po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je približne 20 %.

Distribúcia

Valsartan

Distribučný objem valsartanu je v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní približne 17 litrov, čo znamená, že sa valsartan nedistribuuje extenzívne do tkanív. Valsartan sa silno viaže na proteíny v sére (94-97 %), predovšetkým na sérový albumín.

Rosuvastatín

Rosuvastatín sa extenzívne vychytáva v pečeni, ktorá je primárnym miestom syntézy cholesterolu a klirensu LDL-C. Distribučný objem rosuvastatínu je približne 134 l. Približne 90 % rosuvastatínu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumín.

Biotransformácia

Valsartan

Valsartan sa nebiotransformuje vo veľkej miere, pretože len asi 20 % dávky sa nachádza vo forme metabolitov. Hydroxymetabolit bol identifikovaný v plazme v nízkych koncentráciách (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit nie je farmakologicky aktívny.

Rosuvastatín

Rosuvastatín sa čiastočne metabolizuje (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov naznačujú, že rosuvastatín je slabým substrátom pre metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450. CYP2C9 bol hlavným izoenzýmom, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-demetylm metabolit a laktónový metabolit. N-demetylm metabolit je približne o 50 % menej účinný ako rosuvastatín, kým laktónová forma sa považuje za klinicky neúčinnú. Rosuvastatín je zodpovedný za viac ako 90 % inhibície aktivity cirkulujúcej HMG-CoA reduktázy.

Eliminácia

Valsartan

Valsartan preukazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ približne 9 h). Valsartan sa primárne vylučuje žľazou do stolice (približne 83 % dávky) a obličkami do moču (približne 13 % dávky), prevažne ako nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu približne 2 l/h a jeho renálny klírens je 0,62 l/h (približne 30 % celkového klirensu). Eliminačný polčas valsartanu je 6 hodín.

Rosuvastatín

Približne 90 % rosuvastatínu sa vylúči v nezmenenej forme stolicou (vo forme absorbovaného a neabsorbovaného liečiva) a zvyšok močom. Približne 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Eliminačný polčas z plazmy je približne 20 hodín. Eliminačný polčas sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klirensu je približne 50 l/hod (koeficient zmeny 21,7 %). Podobne ako u iných inhibítorov HMG-CoA reduktázy, do hepatálneho vychytávania

rosuvastatínu je zapojený membránový transportér OATP-C. Tento transportér je dôležitý v hepatálnej eliminácii rosuvastatínu.

Linearita/nelinearita

Rosuvastatín

Systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky.

Po podaní viacnásobných denných dávok nie sú zmeny vo farmakokinetických parametroch.

Osobitné skupiny pacientov:

Vek a pohlavie

Farmakokinetika rosuvastatínu nie je u dospelých klinicky relevantne ovplyvnená vekom ani pohlavím. Farmakokinetika rosuvastatínu u detí a dospievajúcich s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou bola podobná ako u dospelých dobrovoľníkov (pozri „Pediatrická populácia“ nižšie).

U niektorých starších osôb bola pozorovaná o trochu vyššia systémová expozícia valsartanu v porovnaní s mladšími osobami. Tento rozdiel však nemal žiaden klinický význam.

Rasa

Farmakokinetické štúdie rosuvastatínu preukázali približne dvojnásobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a C_{max} u osôb ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejci) v porovnaní s kaukazskou rasou (belochmi). U Indov sa vyskytlo približne 1,3-násobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a C_{max} . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi (kaukazská rasa) a černochochmi.

Porucha funkcie obličiek

V klinickom skúšaní s pacientmi s rôznym stupňom poruchy obličkových funkcií nemali poruchy mierneho až stredného stupňa vplyv na koncentrácie rosuvastatínu alebo N-demetylm metabolitu v plazme. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistil 3-násobný vzostup koncentrácií v plazme a 9-násobný vzostup koncentrácie N-demetylm metabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií rosuvastatínu u osôb vystavených hemodialýze boli približne o 50 % vyššie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Ako sa dá očakávať v prípade liečiva, ktorého renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírensu, nezistila sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu. Preto nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu >10 ml/min) potrebná úprava dávky. O pacientoch s klírensom kreatinínu <10 ml/min a dialyzovaných pacientoch nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti, a preto má byť valsartan týmto pacientom podávaný s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 4.4). Valsartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny a nie je pravdepodobné, že by sa odstránil dialýzou.

Porucha funkcie pečene

V skúšaní, ktorého sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene, sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 alebo nižším. U dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa však zistilo najmenej dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. U pacientov s Childovým-Pughovým skóre vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

Približne 70 % absorbovanej dávky valsartanu sa vylučuje žlčou, najmä v nezmenenej forme. Valsartan nepodlieha extenzívnej biotransformácii. Zdvojnásobenie expozície (AUC) v porovnaní so zdravými osobami bolo pozorované u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie

pečene. Nebola však pozorovaná korelácia medzi koncentráciami valsartanu v plazme a stupňom poruchy funkcie pečene. Valsartan nebol študovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre v pediatrickej populácii s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku od 10 do 17 rokov neboli úplne charakterizované. Malá farmakokinetická štúdia s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u 18 pediatrických pacientov ukázala, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá porovnateľná s expozíciou u dospelých pacientov. Okrem toho výsledky naznačujú, že sa neočakáva veľká odchýlka od proporcionality dávky.

V skúšaní s 26 pediatrickými pacientmi s hypertenziou (vo veku 1 až 16 rokov), ktorým sa podala jednorazová dávka suspenzie valsartanu (priemer: 0,9 až 2 mg/kg, s maximálnou dávkou 80 mg), bol klírens (litre/hod/kg) valsartanu porovnateľný naprieč vekovým rozmedzím 1 až 16 rokov a bol podobný ako u dospelých, ktorí dostali tú istú liekovú formu.

Genetický polymorfizmus

Inhibitory HMG-CoA reductázy, vrátane rosuvastatínu, majú afinitu k OATP1B1 a BCRP transportným proteínom. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenia expozície rosuvastatínu. Jednotlivé polymorfizmy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA sú spojené s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Tento špecifický genotyp nie je stanovený v klinickej praxi, avšak u pacientov, u ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

Porucha funkcie obličiek

Použitie u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu <30 ml/min a u dialyzovaných pediatrických pacientov sa neskúmalo, preto sa použitie valsartanu u týchto pacientov neodporúča. Úprava dávky nie je potrebná u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu >30 ml/min. Funkcia obličiek a draslík v sére sa majú starostlivo sledovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Valsartan

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili osobitné riziko pre ľudí. Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gravidity a počas laktácie viedli k zníženiu prežívania, menším prírastkom hmotnosti a oneskorenému vývinu (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) mláďat (pozri časť 4.6). Tieto dávky podávané potkanom (600 mg/kg/deň) sú asi 18-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe prepočtu na mg/m² (kalkulácia predpokladá perorálnu dávku 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit) a boli preukázané zmeny v hemodynamike obličiek (mierne zvýšená hladina močoviny v plazme a hyperplázia obličkových tubulov a bazofília tubulov u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe prepočtu na mg/m² (kalkulácia predpokladá perorálnu dávku 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

U kosmáčov došlo pri rovnakých dávkach k podobným, ale závažnejším zmenám, najmä na obličkách, kde tieto zmeny viedli k nefropatii so zvýšenou hladinou močoviny a kreatinínu.

Tiež bola u obidvoch druhov pozorovaná hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek v obličkách. Predpokladá sa, že všetky zmeny sú spôsobené farmakologickým účinkom valsartanu, ktorý

spôsobuje, predovšetkým u kosmáčov, dlhodobú hypotenziu. Pre použitie terapeutických dávok u ľudí nemá hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek obličiek pravdepodobne žiadnu relevanciu.

Pediatrická populácia

Každodenné perorálne podávanie valsartanu novorodeným/juvenilným potkanom (od 7. dňa po narodení do 70. dňa po narodení) v nízkych dávkach ako 1 mg/kg/deň (asi 10–35% maximálnej odporúčanej pediatrickej dávky 4 mg/kg/deň na základe systémovej expozície) vyvolalo pretrvávajúce, ireverzibilné poškodenie obličiek. Vyššie uvedené účinky predstavujú očakávaný vystupňovaný farmakologický účinok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátorov receptorov angiotenzínu II typu 1; tieto účinky sa pozorujú u potkanov pri podávaní počas prvých 13 dní života. Toto obdobie sa zhoduje s 36 týždňami gravidity u ľudí, ktoré sa príležitostne môže u ľudí predĺžiť na 44 týždňov po počatí. Juvenilným potkanom v štúdiu sa valsartan podával až do 70. dňa a účinky na dozrievanie obličiek (4 až 6 týždňov po narodení) nemožno vylúčiť. Dozrievanie funkcie obličiek je proces prebiehajúci u ľudí v prvom roku života. Preto sa nedá vylúčiť klinická významnosť u detí vo veku <1 rok, zatiaľ čo predklinické údaje nepoukazujú na bezpečnostné riziko u detí starších ako 1 rok.

Rosuvastatín

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG neboli skúšané. Nežiaduce reakcie sa nepozorovali v klinických skúšaniach, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii nasledovne: v skúšaniach toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne následkom farmakologického účinku rosuvastatínu u myši, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na močový mechúr u psov, avšak nie u opíc. Okrem toho sa pozorovala testikulárna toxicita u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita evidentná u potkanov, zníženie počtu vrhov, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia sa pozorovala pri dávkach toxických pre matku, kde systémová expozícia bola niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutической expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearát horečnatý
manitol
povidón K25
laurylsíran sodný
žltý oxid železitý (E172)

Filmový obal pre 10 mg/80 mg a 20 mg/80 mg filmom obalené tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
červený oxid železitý (E172)

Filmový obal pre 10 mg/160 mg filmom obalené tablety:

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E172)

Filmový obal pre 20 mg/160 mg filmom obalené tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ravalsya 10 mg/80 mg filmom obalené tablety: 58/0416/16-S
Ravalsya 20 mg/80 mg filmom obalené tablety: 58/0417/16-S
Ravalsya 10 mg/160 mg filmom obalené tablety: 58/0418/16-S
Ravalsya 20 mg/160 mg filmom obalené tablety: 58/0419/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2024/06520-ZME
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev. č.: 2025/01413-Z1A

Dátum prvej registrácie: 16. septembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).