

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valarox, 10 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Valarox, 20 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Valarox, 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Valarox, 20 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Valarox 10 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 80 mg valsartaani.

*Valarox 20 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 80 mg valsartaani.

*Valarox 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 160 mg valsartaani.

*Valarox 20 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina) ja 160 mg valsartaani.

INN. *Rosuvastatinum, valsartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	10 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tablett	20 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tablett	10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tablett	20 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tablett
laktoos	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valarox 10 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid: tumeroosad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „K4“. Tableti läbimõõt: 8,7...9,3 mm.

Valarox 20 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid: tumeroosad, kapslikujulised, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „K3“. Tableti mõõdud: 14,7...15,3 mm x 6,7...7,3 mm.

Valarox 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid: tumeroosad, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „K2“. Tableti mõõdud: 16,7...17,3 mm x 7,7...8,3 mm.

Valarox 20 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid: hele-pruunikaskollased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „K1“. Tableti mõõdud: 16,7...17,3 mm x 7,7...8,3 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Asendusravi arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanutel, kellel valsartaani ja rosuvastatiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava ravivastuse ja esineb suur risk esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkeks (tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine) või kaasneb üks järgmistest seisunditest:

- primaarne hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sealhulgas heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia) või segatüüpi düslipideemia (tüüp IIb),
- homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile määrata standardne kolesteroolisisaldust vähendav dieet, mis peab jätkuma ka ravi ajal.

Valarox'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Enne Valarox'ile üleminekut peavad patsiendid olema saavutanud kontrolli samaaegselt manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Valarox'i annus peab põhinema ravivahetuse ajal kasutatavatel kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

Kui on vaja mis tahes põhjusel (nt esmakordselt diagnoositud seotud haiguse, patsiendi seisundi muutuse või ravimite koostoime tõttu) muuta fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonravimi kummagi toimeaine annust, tuleb annuse määramiseks kasutada uuesti üksikkomponente.

#### Lisateave erirühmade kohta

##### Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

##### Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Raske neerukahjustusega patsientidel on Valarox'i kasutamine vastunäidustatud kõikide annuste puhul (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $> 10$  ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeniga on vastunäidustatud neerukahjustusega ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõik 4.3).

##### Maksakahjustusega patsiendid

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 7 või vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldati aga patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 8...9 (vt lõik 5.2). Sellistel patsientidel tuleb hinnata ka neerufunktsiooni

seisundit (vt lõik 4.4). Puudub ravimi kasutamise kogemus patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9. Valarox'i kasutamine on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3), raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi ja kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge kuni keskmise maksakahjustusega ilma kolestaasita patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg.

#### Rass

Aasia päritolu patsientidel on täheldatud ravimi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Geneetilised polümorfismid

Teada on kindlat tüüpi geneetilised polümorfismid, mis võivad viia rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt sellised kindlat tüüpi polümorfismid, on soovitatav kasutada rosuvastatiini väiksemat ööpäevast annust.

#### Kaasuv ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Müopaatia (sealhulgas rabdomüolüüsi) risk suureneb rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoimete tõttu nimetatud transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, vajadusel ka rosuvastatiinravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimite manustamine koos rosuvastatiiniga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga seotud kasu ja riske ning rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

#### Lapsed

Valarox'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Valarox'i ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel patsientidel.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Äge maksahaigus, sealhulgas teadmata põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus ja seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus üle 3 korra normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN).
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Müopaatia.
- Samaaegne ravi tsüklosporiiniga.
- Rasedus ja imetamine ning rasestuda võivad naised, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Toimed neerudele

Rosuvastatiini suuremate annuste (eelkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteinuuriat, mis enamikel juhtudel on olnud mööduva või vahelduva iseloomuga. Proteinuuria ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on rasketest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem. Patsientidel, kelle ööpäevased annused on 30 mg või 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

Praegu puudub ravimi ohutu kasutamise kogemus patsientidel kreatiniini kliirensiga < 10 ml/min ja dialüüsi saavatel patsientidel, mistõttu peab nendel patsientidel valsartaani kasutama ettevaatusega.

Täiskasvanud patsientidel kreatiniini kliirensiga  $> 10$  ml/min ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

ARB-ide (angitensiini retseptori blokaatorid), sealhulgas valsartaani, või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga on vastunäidustatud neerukahjustusega ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja ARB-e ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### Neeruarteri stenoos

Valsartaani kasutamise ohutust bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru stenoosiga patsientidel ei ole kindlaks määratud.

Valsartaani lühiajaline manustamine ühepoolsest neeruarteri stenoosist tingitud sekundaarse renovaskulaarse hüpertensiooniga 12-le patsiendile ei põhjendanud märkimisväärseid muutusi renaalses hemodünaamikas, seerumi kreatiniinisalduses ega vere ureaalämmastikuisalduses. Teiste ravimite toimet, mis mõjutavad reniini-angiotensiini süsteemi, võib vere urea ja seerumi kreatiniini sisaldus kahe- või ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel siiski suurenedada, mistõttu on soovitatav valsartaaniga ravimisel jälgida nende patsientide neerufunktsiooni.

#### Neeru siirdamine

Valsartaani kasutamise ohutuse kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidele kogemused puuduvad.

#### Hüperkaleemia

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

#### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Raskekujulise naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel, nt kes saavad diureetikume suurtes annustes, võib valsartaaniga ravi alustamisel harvadel juhtudel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Organismi naatriumi- ja/või vedelikuvaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist valsartaaniga, nt vähendada diureetikumi annust.

#### Toimed skeletilihastele

Rosuvastatiini kõikide annuste ja eriti  $> 20$  mg annuste kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgia, müopaatia ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi. Väga harva on rabdomüolüüsi juhtudest teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nimetatud ravimite kombineeritud kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5). Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on turuletulekujärgselt rosuvastatiini kasutamisega seotud rabdomüolüüsi teatamise sagedus kõrgem 40 mg annuse kasutamisel.

#### *Kreatiinkinaasi määramine*

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi (CK) vereplasmas määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, mille puhul võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud ( $> 5$  korda ULN), tuleb 5...7 päeva jooksul sooritada kinnitav test. Kui ka kordustest kinnitab algse CK  $> 5$  korda ULN, ei tohi ravi alustada.

#### *Enne ravi*

Valarox'i, nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit sisaldavaid ravimeid, tuleb ettevaatusega

määrata müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpötüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihastoksilisus anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 eluaasta;
- olukorrad, kus võib tekkida ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nimetatud patsientidel tuleb enne ravi alustamist kaaluda ravist tingitud võimalike ohtude ja oodatava kasu vahekorda ning soovitatav on patsientide kliinilise seisundi jälgimine. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), ei tohi ravi alustada.

#### *Ravi ajal*

Patsiendid peavad arsti otsekohe teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata CK sisaldust. Ravi tuleb katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN) või kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (seda ka juhul, kui CK sisaldus on ≤ 5 korda ULN). Lihassümptomite taandumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb Valarox'i või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Asümptomaatiliste patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Väga harva on kirjeldatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia (IMNM) juhte statiinidega (sh rosuvastatiin) ravi ajal või pärast seda. Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustab kliiniliselt proksimaallihaste nõrkus ning kreatiinkinaasi taseme tõus seerumis, mis püsib statiinravi lõpetamisest hoolimata.

Kliinilistes uuringutes, kus rosuvastatiini manustati väikesele arvule patsientidele koos teiste ravimitega, ei ilmnenud tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia esinemissageduse suurenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatide, sh gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi seenevastaste preparaatide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos mõnede HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb oht müopaatia tekkeks. Seetõttu ei ole Valarox'i ja gemfibrosiili samaaegne kasutamine soovitatav. Enne Valarox'i kombineerimist fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide taseme täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonidega seotud võimalike riskide vahekorda (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Valarox'i ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu fusidiinhappega. Kui süsteemset ravi fusidiinhappega peetakse oluliseks, tuleb nendel patsientidel ravi statiinidega katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Fusidiinhapet koos statiinidega kombinatsioonis saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtudest) (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb soovitada võtta otsekohe arstiga ühendust, kui ilmnevad mis tahes lihasnõrkuse, -valu või -helluse sümptomid.

Ravi statiinidega võib uuesti alustada seitse päeva pärast fusidiinhappe viimast annust.

Erandolukordades, kus on vajalik pikemaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Valarox'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhupõhiselt ning hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes.

Valarox'i ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge raske seisund, mis võib viidata müopaatiale või soodustada rabdomüolüüsi järgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire, kontrollimatud krambid).

### Toimed maksale

Nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit sisaldavaid ravimeid, tuleb Valarox'i ettevaatusega kasutada patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist on soovitatav teha maksafunktsiooni testid. Kui seerumi transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle kolme korra, tuleb Valarox'i manustamine lõpetada või annust vähendada. Turuletulekujärgselt on rasketest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside väärtuste tõus) teatamise sagedus kõrgem 40 mg annuse kasutamisel.

Hüpotüreoidismist või nefrootilisest sündroomist tingitud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne Valarox'iga ravi alustamist ravida põhihaigust.

### Rass

Farmakokineetilised uuringud on näidanud ravimi suuremat ekspositsiooni Aasia päritolu patsientidel võrreldes valge rassi esindajatega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Proteaasi inhibiitorid

Patsientidel, kes kasutavad rosuvastatiini samaaegselt erinevate proteaasi inhibiitoritega kombinatsioonis ritonaviiriga, on täheldatud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Kaaluda tuleb nii rosuvastatiini lipiidide taset langetavast toimest saadavat kasu proteaasi inhibiitorid kasutavatel HIV patsientidel, kui ka rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni võimalikku suurenemist, kui proteaasi inhibiitoritega ravitavatel patsientidel alustatakse ravi rosuvastatiiniga või annuse tiitrimise ajal. Samaaegne kasutamine koos proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud rosuvastatiini annuse kohandamise korral (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral on erandjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Sümptomiteks võivad olla hingeldus, mitteproduktiivne köha ja üldise tervisliku seisundi häired (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral tuleb katkestada ravi statiinidega.

### Diabeet

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab veresuhkru taset ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib tekkida veresuhkru väärtuste tõus tasemeni, mille puhul tuleb rakendada diabeedi ravi. Selle riski kaalub aga üles statiinraviga kaasnev vaskulaarse riski vähenemine ning seetõttu ei tohiks see olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskirühma kuuluvaid patsiente (tühja kõhu veresuhkru väärtused 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt riiklikele juhistele.

Uuringus JUPITER oli diabeedi üldine teatatud esinemissagedus 2,8% rosuvastatiini ja 2,3% platseebo puhul, enamasti patsientidel, kellel tühja kõhu veresuhkru väärtused olid vahemikus 5,6...6,9 mmol/l.

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida valsartaaniga, kuna nendel patsientidel ei ole reniin-angiotensiini süsteem aktiveeritud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu kõigi teistegi vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidega.

### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega (AIIRAd) ei tohi alustada raseduse ajal. Rasestuda kavatsavad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptorite antagonistidega peetakse oluliseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II

retseptorite antagonistidega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on teatatud angioödeemist, sealhulgas kõri ja häälepaelte tursest, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele paistetust. Mõnedel patsientidel oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas AKE inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb Valarox'i kasutamine koheselt lõpetada ja seda ei tohi uuesti määrata.

Valarox sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Valarox'iga seotud koostoimed

Koostoimete uuringuid Valarox'i ja teiste ravimitega ei ole läbi viidud.

#### Valsartaaniga seotud koostoimed

*Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARB-ide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga*

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS-i kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteerapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Samaaegset kasutamist ei soovitata

##### *Liitium*

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Selle kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav, kuna valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kohta kogemused puuduvad. Kui osutub vajalikuks seda kombinatsiooni kasutada, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset.

*Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained*

Kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamisel koos valsartaaniga on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.

#### Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

*Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd), sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVAd*

Angiotensiin II antagonistide samaaegsel manustamisega koos MSPVAdega võib antihüpertensiivne toime väheneda. Lisaks sellele võib angiotensiin II antagonistide ja MSPVAdede samaaegsel kasutamisel suurendada neerufunktsiooni languse ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemise riski. Seetõttu on ravi alguses vajalik neerufunktsiooni jälgimine, samuti patsiendi piisav hüdratsioon.

##### *Transporterid*

*In vitro* uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni. Tuleb rakendada asjakohast ettevaatlikkust kui alustatakse või lõpetatakse nende ravimite koosmanustamist.

#### *Muud*

Valsartaani koostoime uuringutes ei ole valsartaanil leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainetega: tsimetidiin, varfariin, furoseimid, digoksiin, atenolool, indometasiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.

#### *Lapsed*

Hüpertensiooniga lastel ja noorukitel, kellel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, peab olema ettevaatlik valsartaani ja teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeervate ravimite samaaegsel manustamisel, mille tagajärjel võib suurened a seerumi kaaliumisisaldus. Tähelepanelikult peab jälgima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

#### Rosuvastatiiniga seotud koostoimed

##### *Samaaegselt kasutatavate ravimite toime rosuvastatiinile*

*Transpordi inhibiitorid:* Rosuvastatiin on teatud transportvalkude, sh maksarakkudesse haaramist vahendava transporteri OATP1B1 ja väljavoolu vahendava transporteri BCRP substraat. Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis on nende transportvalkude inhibiitorid, võib suurened a rosuvastatiini plasmakontsentratsioon ja müopaatia risk (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

*Tsüklosporiin:* Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga olid rosuvastatiini AUC väärtused keskmiselt seitse korda suuremad tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtustest (vt tabel 1). Rosuvastatiin on vastunäidustatud samaaegselt tsüklosporiini saavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei põhjustanud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni muutusi.

*Proteaasi inhibiitorid:* Kuigi täpne koostoime mehhanism on teadmata, võib samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine oluliselt suurendada rosuvastatiini ekspositsiooni (vt tabel 1). Näiteks ilmn es farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenesid rosuvastatiini tasakaaluseisundi AUC ja  $C_{max}$  väärtused vastavalt ligikaudu kolm ja seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombinatsiooni samaaegset kasutamist võib kaaluda pärast hoolikat rosuvastatiini annuse kohandamist, mis põhineb rosuvastatiini ekspositsiooni oodataval tõusul (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

*Gemfibrosiil ja teised lipiidide sisaldust vähendavad ravimid:* Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini  $C_{max}$  ja AUC kaks korda (vt lõik 4.4). Koostoimeuuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata farmakokineetiliselt oluliste koostoimete teket fenofibraadiga, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmneda. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses ( $\geq 1$  g ööpäevas) manustatud niatsiini (nikotiinhape) kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkeoht, sest nimetatud ravimid võivad põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. 30 mg ja 40 mg annused on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peavad alustama ravi 5 mg annusega.

*Esetimiib:* 10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegne kasutamine viis rosuvastatiini AUC 1,2-kordse tõusuni hüperkolesteroleemiaga isikutel (tabel 1). Siiski ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet Valarox'i ja esetimiibi vahel ning sellega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

*Antatsiidid:* Rosuvastatiini samaaegne manustamine koos alumiinium- ja magneesiumhüdrosiidi



sisaldavate antatsiidi suspensioonidega viis rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemiseni ligikaudu 50% võrra. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast Valarox'i. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

*Erütromütsiin:* Rosuvastatiini ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel vähenes rosuvastatiini AUC 20% ja  $C_{max}$  30%. Selle koostoime põhjuseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

*Tsütokroom P450 ensüümid:* *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüüme. Lisaks metaboliseerub rosuvastatiin nende isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Seetõttu ei ole oodata tsütokroom P450 vahendusel tekkivaid koostoimeid. Ei ole täheldatud rosuvastatiini kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga.

*Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1):* Kui rosuvastatiini on vaja kasutada koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini ekspositsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Rosuvastatiini algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui eeldatav plasma kontsentratsiooni tõus on ligikaudu 2-kordne või kõrgem. Rosuvastatiini maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavat ilma teiste ravimite mõjuta, näiteks 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

**Tabel 1. Samaaegselt manustatud ravimite mõju rosuvastatiini ekspositsioonile (AUC; kahanevas järjekorras), andmed avaldatud kliinilistest uuringutest**

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tsüklosporiin 75...200 mg kaks korda ööpäevas, 6 kuud	10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	7,1-kordne ↑
Regorafeniib 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	3,8-kordne ↑
Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	3,1-kordne ↑
Simepreviir 150 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,8-kordne ↑
Velpatasviir 100 mg üks kord ööpäevas	10 mg, ühekordne annus	2,7-kordne ↑
Ombitasviir 25 mg/ paritapreviir 150 mg/ ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas/ dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	5 mg, ühekordne annus	2,6-kordne ↑
Grasopreviir 200 mg/ elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	2,3-kordne ↑
Glekapreviir 400 mg/ pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,2-kordne ↑
Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 17 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	2,1-kordne ↑
Klopidogreeli 300 mg küllastusannus, millele järgneb 75 mg manustamine 24 tunni möödudes	20 mg, ühekordne annus	2-kordne ↑
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	1,9-kordne ↑
Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,6-kordne ↑
Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	1,5-kordne ↑

**Tabel 1. Samaaegselt manustatud ravimite mõju rosuvastatiini ekspositsioonile (AUC; kahanevas järjekorras), andmed avaldatud kliinilistest uuringutest**

Koostoimet omava ravimi annustamisskeem	Rosuvastatiini annustamisskeem	Rosuvastatiini AUC muutus*
Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 11 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑
Dronedaroon 400 mg kaks korda ööpäevas	Andmed puuduvad	1,4-kordne ↑
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,4-kordne ↑**
Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	1,2-kordne ↑**
Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Aleglitasaar 0,3 mg, 7 päeva	40 mg, 7 päeva	↔
Silümarin 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva	10 mg, ühekordne annus	↔
Fenofibraat 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 7 päeva	↔
Rifampitsiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	20 mg, ühekordne annus	↔
Ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva	80 mg, ühekordne annus	↔
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	80 mg, ühekordne annus	28% ↓
Baikaliin 50 mg kolm korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, ühekordne annus	47% ↓

\* x-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koosmanustamisel ja ainult rosuvastatiini manustamisel saadud vastavate väärtuste vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des, näitavad protsentuaalset erinevust rosuvastatiini monoterapia puhul saadud vastavast väärtusest.

Tõus on märgitud kui “↑”, muutuseta kui “↔”, langus kui “↓”.

\*\*Mõned koostoimeuuringud on läbi viidud rosuvastatiini erinevate annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe

### Rosuvastatiini toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

*K-vitamiini antagonistid:* Samaaegselt K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või muud kumariini tüüpi antikoagulandid) kasutataval patsientidel võib rosuvastatiini, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalised Ratio*, INR) väärtuste tõus. Rosuvastatiinravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i vastav jälgimine.

*Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid/hormoonasendusravi:* Rosuvastatiini kasutamisel koos suukaudse rasestumisvastase preparaadiga suurenes etüüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni suurenemist tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu ei saa välistada sarnast toimet. Samas on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samal ajal kasutanud ja hästi talunud.

### Teised ravimid

*Digoksiin:* Koostoimete uuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata kliiniliselt oluliste

koostoimete teket digoksiiniga.

*Fusidiinhape:* Müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekke risk võib suurenda samaaegsel fusidiinhappe süsteemsel manustamisel koos statiinidega. Selle koostoime (farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) mehhanism on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh surmaga lõppenud juhud). Kui ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks. Vt ka lõik 4.4.

*Lapsed:* Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete esinemise kohta lastel ei ole andmeid.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Valarox on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

##### Rasedus

##### Rosuvastatiiniga seotud koostoimed

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Et kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arenguks hädavajalikud, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegsest kasutamisest saadava võimaliku kasu. Loomkatsetest saadud andmeid reproduktsoonitoksilisuse kohta on piiratud hulgal (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi otsekohe lõpetada.

##### Valsartaaniga seotud koostoimed

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia); vt ka lõik 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“.

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleb ultraheliuuringul kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

##### Imetamine

Rosuvastatiin eritub rottide piima. Andmed rosuvastatiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad (vt lõik 4.3).

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad, seetõttu ei ole soovitatav valsartaani kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

#### Fertiilsus

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg-st patsienti).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid Valarox'i toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Sõiduki juhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvesse võtta, et vahetevahel võib tekkida peeringlust või väsimust.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Rosuvastatiini puhul täheldatud kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ning mööduvad. Kontrolliga kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu rosuvastatiinravi vähem kui 4% patsientidest.

Valsartaaniga kontrolliga kliinilistes uuringutes hüpertensiooniga patsientidega oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus võrreldav platseeboga ning on kooskõlas valsartaani farmakoloogiliste omadustega. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei näinud olevat seotud annusega ega ravi kestusega ega olnud seotud ka soo, vanuse ega rassiga.

##### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Põhinedes kliiniliste uuringute ja laiaulatuslikele turuletulekujärgse kogemuse andmetele näitab järgmine tabel rosuvastatiini ja valsartaani kõrvaltoimete profiili. Allpool loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi alusel.

- Väga sage (≥ 1/10)
- Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
- Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
- Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
- Väga harv (< 1/10 000)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Allpool on loetletud kõrvaltoimed kliiniliste uuringute, turuletuleku järgse kogemuse ning laboratoorsete leidude põhjal organsüsteemi klassi alusel.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Valsartaan	Rosuvastatiin
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Trombotsütopeenia	Teadmata	Harv
	Hemoglobiini langus, hematokriti väärtuse vähenemine, neutropeenia	Teadmata	-
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem	-	Harv
	Ülitundlikkus, sh seerumtõbi	Teadmata	-
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Diabeet <sup>1</sup>	-	Sage
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia	Teadmata	-
<i>Psühhiaatrilised</i>	Depressioon	-	Teadmata

<i>häired</i>			
<i>Närvüsteemi häired</i>	Pearinglus, peavalu	-	Sage
	Polüneuropaatia, mälukaotus	-	Väga harv
	Perifeerne neuropaatia, unehäired (sh unetus ja hirmunenäod)	-	Teadmata
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Vertiigo	Aeg-ajalt	-
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Vaskuliit	Teadmata	-
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Õhupuudus	-	Teadmata
	Kõha	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage
	Iiveldus	-	Sage
	Kõhukinnisus	-	Sage
	Pankreatiit	-	Harv
	Kõhulahtisus	-	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Hepatiit	-	Väga harv
	Ikterus	-	Väga harv
	Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine	-	Harv
	Maksafunktsiooni väärtuste tõus, sh seerumi bilirubiinisalduse suurenemine	Teadmata	-
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Lööve, sügelus	Teadmata	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	-	Aeg-ajalt
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	Teadmata
	Angioödeem	Teadmata	-
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia	Teadmata	Sage
	Müopaatia (sh müosiit), luupusesarnane sündroom, lihasrebend	-	Harv
	Rabdomüolüüs	-	Harv
	Liigesvalu	-	Väga harv
	Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia	-	Teadmata
	Kõõluskahjustused, mõnikord tüsistunud rebendiga	-	Teadmata
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Hematuuria	-	Väga harv
	Neerupuudulikkus ja –kahjustus, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine	Teadmata	-
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Günekomastia	-	Väga harv
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia	-	Sage
	Turse	-	Teadmata
	Väsimus	Aeg-ajalt	-

<sup>1</sup> Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu veresuhkru väärtus  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide taseme tõus, hüpertensiooni anamnees) olemasolust või puudumisest.

Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on kõrvaltoimete esinemissagedus annusest sõltuv.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Toimed neerudele:* Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Valgusisalduse suurenemist uriinis (negatiivsest või jälgedest positiivseks ++ või enam) esines 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel mingil ajal alla 1%-l patsientidest ja 40 mg kasutamisel ligikaudu 3%-l patsientidest. 20 mg annuse kasutamisel sageses vahesel määral nihe negatiivsest leiust positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuuria iseenesest ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete andmete ülevaade ei ole tuvastanud põhjuslikku seost proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel.

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, aga kliiniliste uuringute andmetest lähtuvalt on selle esinemissagedus väike.

*Toimed skeletilihastele:* Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kõikide annuste ja eriti 20 mg ületavate annuste kasutamisel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgia, müopaatia (sealhulgas müosiiti) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma.

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist veres, mis enamasti oli kerge, asümptomaatiline ja mööduv. Ravi tuleb katkestada, kui CK sisaldus on oluliselt suurenenud (üle viie korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

*Toimed maksale:* Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on väikesel arvil rosuvastatiini kasutatavatest patsientidest täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte on olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduva iseloomuga.

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- seksuaalfunktsiooni häired;
- väga harvad interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüsist ja neerude või maksaga seotud tõsistest kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) teatamise sagedus on 40 mg annuse kasutamisel suurem.

### Lapsed

52-nädalases kliinilises uuringus oli lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgselt tekkinud lihaskaebusi (vt lõik 4.4). Muus osas oli rosuvastatiini ohutuse profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Valsartaani üleannustamine võib põhjustada märgatavat hüpotensiooni, mis võib viia teadvuse nõrgenemise, vereringe kollapsi ja/või šokiseisundini.

### Ravi

Ravimeetmed sõltuvad manustamisajast ning sümptomite liigist ja raskusastmest; esmatähtis on stabiliseerida vereringe seisund. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja korrigeerida vere hulka.

Valsartaani ei ole tõenäoliselt võimalik hemodialüüsiga eemaldada.

Rosuvastatiini üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta tarvitusele elutähtsaid funktsioone toetavad

meetmed. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja kreatiinkinaasi väärtusi. Hemodialüüsis ei ole tõenäoliselt kasu.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonid, ATC-kood: C10BX10.

#### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT<sub>1</sub>-retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse suurenemine plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT<sub>2</sub>-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT<sub>1</sub>-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT<sub>1</sub>-retseptoritele ja tal on tunduvalt (ligikaudu 20000 korda) suurem afiinsus AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes kui AT<sub>2</sub>-retseptorite suhtes. Valsartaan ei seonu ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ioonkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lagundab bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiini konverteerivale ensüümile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid köha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva köha esinemissagedus märkimisväärselt ( $p < 0,05$ ) väiksem kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% vs 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel oli anamneesis AKE inhibiitorravi ajal esinenud kuiv köha, tekkis köha 19,5% valsartaani saanud patsientidest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5%-ga AKE inhibiitorit saanud patsientidel ( $p < 0,05$ ).

#### Hüpertensioon

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduvate annuste manustamisel püsib antihüpertensiivne toime põhiliselt 2 nädala jooksul ja maksimaalne toime saavutatakse 4 nädala jooksul ning püsib pikaajalise ravi jooksul. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati oluline täiendav vererõhu langus.

Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögi-hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvalnähte.

#### Muud: Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrolliga uuringus (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] ja VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) uuriti kombinatsioonravi AKE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori blokaatoriga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel (vt lõik 4.4).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või angiotensiin II retseptori blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

### Rosuvastatiin

Rosuvastatiin on selektiivne ja konkureeriva iseloomuga HMG-CoA reduktaasi inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on kolesterooli sünteesis olulisim ensüüm, mis konverteerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül koensüüm A kolesterooli eellaseks mevalonaadiks. Rosuvastatiini vere kolesteroolisisaldust vähendava toime peamine koht on maks.

Rosuvastatiini toimel suureneb maksarakkude pinnal LDL-retseptorite arv, mille tulemusena suureneb maksa jõudva LDL-i hulk ja katabolism. Rosuvastatiin pärsib ka VLDL-i sünteesi maksas, vähendades seeläbi veres ringlevate VLDL-i ja LDL-i osakeste üldarvu.

Rosuvastatiin vähendab suurenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust veres. Samuti vähendab rosuvastatiin ApoB, mitte-HDL-kolesterooli, VLDL-kolesterooli, VLDL-TG ja suurendab ApoA-I (vt tabel 3) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimel vähenevad ka LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli, üldkolesterooli/HDL-kolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

**Tabel 2. Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp IIa ja IIb) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetega).**

Annus	N	LDL-C	Üld-C	HDL-C	TG	Mitte-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Platseebo	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

Terapeutiline toime ilmneb 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest toimest saavutatakse tavaliselt 2 nädala jooksul. Maksimaalne toime saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja säilib pärast seda.

Rosuvastatiin on efektiivne hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel (koos kaasuva hüpertriglütserideemiaga kui ka ilma) sõltumata rassist, soost või east, samuti spetsiifilistes populatsioonides, näiteks diabeedihaiaged või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

Kolmanda faasi uuringute summaarsetel andmetel saavutati rosuvastatiini kasutamisel enamikel IIa ja IIb tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l) Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (*European Atherosclerosis Society*, 1998) poolt seatud



ravieesmärgid: rosuvastatiini annuse 10 mg korral saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres < 3 mmol/l) ligi 80%-l patsientidest.

Ühes suures uuringus 435 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil kasutati rosuvastatiini annuses 20 mg kuni 80 mg, mida tiiriti ravitoimest sõltumatult. Kõikidel annustel oli soodne toime lipiidide näitajatele ning ravi sihtmärkidele. Pärast ööpäevaannuse tiitrimist annuseni 40 mg (12-nädalane ravi) vähenes LDL-C 53%. EAS juhtnööridele vastavad LDL-C väärtused (<3 mmol/l) saavutati 33%-l juhtudest.

Avatud uuringus hinnati 42-l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil reageerimist ravile rosuvastatiini annustega 20...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas vähenes LDL-kolesterooli kontsentratsioon keskmiselt 22%.

Väikese patsientide arvuga läbiviidud uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile täheldatud aditiivset vere triglütseriidide sisaldust vähendavat toimet ja samaaegsel kasutamisel koos niatsiiniga aditiivset HDL-kolesterooli sisaldust suurendavat toimet (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõve väikese riskiga (määratletud kui Framinghami risk < 10% 10 aasta jooksul) isikut vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli sisaldus veres oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) ja subkliiniline ateroskleroos oli diagnoositud unearterite *intima media* paksuse (*Carotid Intima Media Thickness*, CIMT) mõõtmisel. Patsiendid randomiseeriti kaheks aastaks rosuvastatiini rühma (40 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Rosuvastatiin aeglustas platseeboga võrreldes oluliselt hinnatud 12 unearteri lokaliseerimise maksimaalse CIMT suurenemist  $-0,0145$  mm/aastas (95% usaldusvahemik:  $-0,0196$ ,  $-0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ). Rosuvastatiini rühmas oli muutus võrreldes lähteväärtusega  $-0,0014$  mm aastas ( $-0,12\%$  aastas; mitteoluline), platseebo rühmas ilmnis haiguse progresseerumine  $+0,0131$  mm aastas ( $1,12\%$  aastas;  $p < 0,0001$ ). Otsest korrelatsiooni CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemise vahel ei ole leitud. Uuringus METEOR osalesid südame isheemiatõve väikese riskiga isikud ja see ei esinda rosuvastatiini 40 mg kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga haigetel, kellel on suur kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*) uuring:

Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini mõju tõsiste ateroskleroosilise kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemusele 17802 mehel ( $\geq 50$  aastased) ja naisel ( $\geq 60$  aastased).

Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kus võeti platseebot ( $n=8901$ ) või 20 mg rosuvastatiini ( $n=8901$ ) üks kord ööpäevas ning osalejaid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

LDL-kolesterooli kontsentratsioon vähenes rosuvastatiini rühmas platseeboga võrreldes 45% ( $p < 0,001$ ).

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses  $>20\%$ ; 1558 patsienti) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini manustamisel kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus ( $p=0,028$ ) märkimisväärselt enam kui platseebo võtjatel. Absoluutne riski langus sündmuste sageduse osas 1000 patsiendi-aasta kohta oli 8,8. Selles kõrge riski rühmas oli üldine suremus sama ( $p=0,193$ ). Kõrge riskiga patsientide alarühma (SCORE riskiskoor uuringu alguses  $5\%$ ; 9302 patsienti, sh üle 65-aastased) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus märkimisväärselt ( $p=0,0003$ ), kui võrrelda platseeboga. Absoluutne riski langus sündmuste sageduse osas 1000 patsiendiaasta kohta oli 5,1. Selles kõrge riski rühmas oli üldine suremus sama ( $p=0,076$ ).

JUPITER uuringus katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 6,6% rosuvastatiini ning 6,2% platseebo rühma patsienti. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati, olid: müalgia (0,3% rosuvastatiin, 0,2% platseebo), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiin, 0,02% platseebo) ja nahalööve (0,02%

rosuvastatiin, 0,03% platseebo). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida oli platseeboga sama palju või sagedamini, olid kuseteede infektsioonid (8,7% rosuvastatiin, 8,6% platseebo), nasofarüingiit (7,6% rosuvastatiin, 7,2% platseebo), seljavalu (7,6% rosuvastatiin, 6,9% platseebo) ja müalgia (7,6% rosuvastatiin, 6,6% platseebo).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

#### *Valsartaan*

Pärast ainult valsartaani suukaudset manustamist saabus maksimaalne plasmakontsentratsioon tablettide puhul 2...4 tunniga ja lahuse puhul 1...2 tunniga. Keskmise absoluutne biosaadavus on 23% ja 39% vastavalt tablettide ja lahuse puhul. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ligikaudu 50%, kuigi alates umbes 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud patsientide gruppides. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

#### *Rosuvastatiin*

Rosuvastatiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 5 tundi pärast suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

### Jaotumine

#### *Valsartaan*

Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

#### *Rosuvastatiin*

Rosuvastatiin haaratakse ulatuslikult maksakoosse, kus on kolesterooli sünteesi ja LDL-kolesterooli kliirensi peamine koht. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

#### *Valsartaan*

Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult ligikaudu 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

#### *Rosuvastatiin*

Rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral (ligikaudu 10%). *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 vahendusel vaid vähesel määral. Peamiselt osales rosuvastatiini metabolismis isoensüüm CYP2C9, kusjuures isoensüümidel 2C19, 3A4 ja 2D6 oli vähemoluline osa. Peamised tuvastatud metaboliidid on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüülmetaboliidi efektiivsus moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini omast, kusjuures laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest põhjustab rosuvastatiin.

### Eritumine

#### *Valsartaan*

Valsartaanil on multieksponentsiaalne kineetika ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  ligikaudu 9 h). Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest).

Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### *Rosuvastatiin*

Ligikaudu 90% suukaudselt manustatud rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) roojaga, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatu kujul eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 20 tundi. Annuse suurenedes eliminatsiooni poolväärtusaeg ei pikene. Geomeetriline keskmine plasmakliirens on ligikaudu 50 liitrit/tunnis (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, jõuab rosuvastatiin maksa rakumembraani transportvalgu OATP-C vahendusel. See transportvalk etendab olulist osa ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

#### *Rosuvastatiin*

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi korduval manustamisel ööpäevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

#### **Patsientide erirühmad:**

#### *Vanus ja sugu*

Vanusel või sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale täiskasvanutel. Rosuvastatiini farmakokineetika perekondliku heterosügootse hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanud vabatahtlikel täheldatuga (vt allpool lõik „Lapsed“).

Mõnel eakal uuringus osalejatel täheldati valsartaani mõnevõrra suuremat süsteemset ekspositsiooni kui noortel uuringus osajatel; see ei olnud siiski kliiniliselt oluline.

#### *Rass*

Farmakokineetika uuringud näitavad rosuvastatiini AUC ja  $C_{max}$  mediaanväärtuste ligikaudu kahekordset suurenemist Aasia päritolu isikutel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes valge rassi esindajatega. Aasia-India päritolu isikutel on AUC ja  $C_{max}$  mediaanväärtused ligikaudu 1,3 korda suuremad. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetika erinevusi valge rassi ja mustanahaliste vahel.

#### *Neerukahjustus*

Erineva raskusastmega neerukahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei olnud kergel kuni mõõdukal neeruhaigusel mõju rosuvastatiini või selle N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioonile plasmas. Raske neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) oli rosuvastatiini plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlikega võrreldes 3 korda suurenenud ja N-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon 9 korda suurenenud. Hemodialüüsravi saavatel patsientidel ületas rosuvastatiini püsiseisundi plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

Nagu võib eeldada ühendi puhul, mille renaalne kliirens moodustab plasma kogukliirensist ainult 30%, ei ole neerufunktsioon ja valsartaani süsteemne ekspositsioon omavahel seotud. Annuse kohandamine ei ole seega neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens > 10 ml/min) vajalik. Praegu ei ole kogemusi kasutamise ohutusest patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 10 ml/min või kes saavad dialüüsi, seetõttu peab olema valsartaani kasutamisega neil patsientidel ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu tõenäoliselt dialüüsiga kõrvaldatav.

#### *Maksakahjustus*

Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei ilmnunud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist patsientidel Child- Pugh' skooriga 7 või alla selle. Seevastu

kahel isikul Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Puudub rosuvastatiini kasutamise kogemus patsientidel Child-Pugh' skooriga üle 9.

Ligikaudu 70% imendunud annusest eritub sapiga ning peamiselt muutumatul kujul. Valsartaan ei läbi märkimisväärset biotransformatsiooni. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenes ekspositsioon (AUC) tervete uuringus osalejatega võrreldes kahekordselt. Valsartaani kontsentratsioonid vereplasmas ei ole siiski maksafunktsiooni häire astmega korrelatsioonis. Valsartaani kasutamist raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel vanuses 10...17 aastat ei ole farmakokineetilisi näitajaid täielikult uuritud. Rosuvastatiiniga (tabletid) läbi viidud väike farmakokineetiline uuring 10...17-aastaste heterosügootset perekondlikku hüperkolesteroleemiat põdevate laste seas (kokku 18 patsienti) näitas, et lastel on plasmakontsentratsioon võrreldav täiskasvanutega. Lisaks näitavad tulemused, et suuri, annusevahest tingitud kõrvalekaldeid, ei ole oodata.

Uuringus, kus osales 26 hüpertensiivset last (vanuses 1...16 aastat), kes said valsartaani suspensiooni ühekordse annuse (keskmine: 0,9...2 mg/kg, maksimaalne annus 80 mg), oli valsartaani kliirens (liitrit/t/kg) võrreldav vanusevahemikus 1...16 aastat ja sarnane sama ravimvormi saanud täiskasvanutel täheldatuga.

#### *Geneetilised polümorfismid*

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini, eliminatsiooniks on vaja transportvalke OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetilise polümorfismiga patsientidel on risk rosuvastatiini plasma kontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud tõusnud rosuvastatiini plasma kontsentratsiooniga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. See spetsiifiline genotüüp ei ole kliinilises praktikas kindlaks tehtud, kuid patsientidele, kellel esinevad sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav madalam ööpäevane rosuvastatiini annus.

#### *Neerufunktsiooni häired*

Ravimi kasutamist lastel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsi saavatel lastel ei ole uuritud, seetõttu ei ole nendel patsientidel valsartaani kasutamine soovitatav. Lastel kreatiniini kliirensiga >30 ml/min ei ole annuse kohandamine vajalik. Neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Valsartaan

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnis järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg). Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehamaasi kg kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene vere uurealämmastiku sisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg). Küünisahvidel tekkisid võrreldavatel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige

neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, sealhulgas vere urealämmastiku ja kreatiniinisalduse suurenemine.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

### Lapsed

Valsartaani igapäevane suukaudne manustamine vastsündinud/noortele rottidele (alates 7. sünnijärgsest päevast kuni 70. päevani) annustes 1 mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 10...35% maksimaalsest lastele soovitatavast annusest 4 mg/kg ööpäevas süsteemse ekspositsiooni alusel) põhjustas püsivat, pöördumatut neerukahjustust. Üldnimetatud toimed on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II 1. tüüpi retseptori blokaatorite farmakoloogilise toime tugevnemise oodatav tulemus; need toimed ilmnevad juhul, kui rotte ravitakse esimese 13 elupäeva jooksul.

See periood langeb kokku 36 rasedusnädalaga inimestel, mis võib mõnikord pikeneda kuni 44. nädalani pärast viljastumist. Valsartaani uuringus osalenud noored rotid said ravi kuni 70. päevani ning ei saa välistada toimet neerude arengule (4...6 sünnijärgset nädalat). Neerude funktsionaalne küpsemine kestab inimestel esimese eluaasta jooksul. Seega ei saa välistada selle leiu kliinilist tähtsust alla 1-aastastele lastele, samas ei näita prekliinilised uuringud ohutusega seotud probleeme üle 1-aastastel lastel.

### Rosuvastatiin

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime kohta hERG-le ei ole tehtud. Kliinilistele ravimannustele lähedaste annuste manustamisel loomadele ilmsid järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiini farmakoloogilisest toimest tingitud patohistoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral koos toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmsid ahvidel ja koertel rosuvastatiini suuremate annuste manustamisel testikulaarne toksilisus. Reproduktsoonitoksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste suuruse, kaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisenä. Neid toimeid täheldati rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli toksiline ka emasloomale ning ületas mitmeid kordi terapeutiliste annuste manustamisel saavutatavaid ekspositsiooni väärtusi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

Mikrokristalliline tselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat  
Mannitool  
Povidoon K25  
Naatriumlaurylsulfaat  
Kollane raudoksiid (E172)

#### *10 mg/80 mg ja 20 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tablettide kate:*

Polü(vinüül)alkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk  
Punane raudoksiid (E172)

*10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tablettide kate:*

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

*20 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tablettide kate:*

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg/80 mg: 920216

20 mg/80 mg: 920516

10 mg/160 mg: 920416

10 mg/160 mg: 920316

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.10.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2019