

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ravalsyo 10 mg/80 mg potahované tablety  
Ravalsyo 20 mg/80 mg potahované tablety  
Ravalsyo 10 mg/160 mg potahované tablety  
Ravalsyo 20 mg/160 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Ravalsyo 10 mg/80 mg potahované tablety*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 80 mg valsartanu.

*Ravalsyo 20 mg/80 mg potahované tablety*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 80 mg valsartanu.

*Ravalsyo 10 mg/160 mg potahované tablety*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 160 mg valsartanu.

*Ravalsyo 20 mg/160 mg potahované tablety*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 160 mg valsartanu.

Pomocná látka se známým účinkem:

	potahované tablety 10 mg/80 mg	potahované tablety 20 mg/80 mg	potahované tablety 10 mg/160 mg	potahované tablety 20 mg/160 mg
laktosa	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Ravalsyo 10 mg/80 mg potahované tablety: tmavě růžové, kulaté, mírně bikonvexní, potahované tablety se zkosenými hranami, s vyraženou značkou „K4“ na jedné straně tablety. Průměr tablety: 8,7–9,3 mm.

Ravalsyo 20 mg/80 mg potahované tablety: tmavě růžové, mírně bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženou značkou „K3“ na jedné straně tablety. Rozměry tablety: 14,7–15,3 mm × 6,7–7,3 mm.

Ravalsyo 10 mg/160 mg potahované tablety: tmavě růžové, oválné, bikonvexní, potahované tablety, s vyraženou značkou „K2“ na jedné straně tablety. Rozměry tablety: 16,7–17,3 mm × 7,7–8,3 mm.

Ravalsyo 20 mg/160 mg potahované tablety: světle hnědožluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety, s vyraženou značkou „K1“ na jedné straně tablety. Rozměry tablety: 16,7–17,3 mm × 7,7–8,3 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ravalsyo je indikován jako substituční terapie u dospělých pacientů s hypertenzí, kteří jsou adekvátně kontrolováni souběžným podáváním valsartanu a rosuvastatinu ve stejné dávce, jaká je obsažena v kombinaci určené k léčbě hypertenze, a kteří mají odhadované vysoké riziko první kardiovaskulární příhody (pro prevenci závažných kardiovaskulárních příhod) nebo mají souběžně jeden z následujících stavů:

- primární hypercholesterolemie (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo smíšená dyslipidemie (typ IIb),
- homozygotní familiární hypercholesterolemie.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Před zahájením léčby je třeba pacienta nastavit na standardní hypolipidemickou dietu, která má pokračovat i v průběhu léčby.

Doporučená dávka přípravku Ravalsyo je jedna tableta denně.

Kombinace s fixní dávkou není vhodná pro počáteční léčbu.

Před přechodem na přípravek Ravalsyo mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách jednotlivých složek užívaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Ravalsyo má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku.

V případě potřeby úpravy dávky léčivých látek obsažených v kombinovaném přípravku z jakékoli příčiny (např. nově diagnostikovaná komorbidita, změna stavu pacienta nebo z důvodu lékové interakce) je třeba pacienty pro novou titraci dávek převést na monokomponentní přípravky.

#### Další informace o zvláštních populacích

##### Starší pacienti

Není potřeba úprava dávkování.

##### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je užívání přípravku Ravalsyo kontraindikováno pro všechny dávky (viz body 4.3 a 5.2).

Úprava dávkování u dospělých pacientů s clearance kreatininu  $> 10$  ml/min není požadována (viz body 4.4 a 5.2). Souběžné užívání valsartanu a aliskirenu je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3).

##### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh skóre 7 a méně nebylo zaznamenáno žádné zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Toto zvýšení však bylo pozorováno u pacientů s Child-Pugh skóre 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba posoudit funkci ledvin (viz bod 4.4). Nejsou zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pugh skóre vyšším než 9. Přípravek Ravalsyo je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3), s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg.

## Rasa

U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

## Genetický polymorfismus

Specifické typy geneticky podmíněného polymorfismu mohou podmiňovat vyšší expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů s takovými známými typy polymorfismu se doporučuje podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

## Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce na těchto transportních proteinech (např. cyklosporin a některé proteázové inhibitory včetně kombinací ritonavir a atazanavir, lopinavir a/nebo tipranavir; viz body 4.4 a 4.5). Pokud je to možné, je třeba hledat alternativní možnosti léčby a pokud to není možné, pak uvažovat o dočasném přerušení léčby rosuvastatinem. V případech, kdy je souběžná léčba těmito léčivými přípravky s rosuvastatinem nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika souběžné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

## Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ravalsyo u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Přípravek Ravalsyo se nedoporučuje používat u pacientů mladších 18 let.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní onemocnění jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při zvýšení sérových aminotransferáz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min).
- Myopatie.
- Souběžná léčba sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevirem (viz bod 4.5).
- Souběžná léčba cyklosporinem.
- Těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci.
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Souběžné užívání valsartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin ve vyšších dávkách, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna přechodná nebo intermitentní proteinurie, většinou tubulárního původu. Proteinurie nevedla k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení závažných renálních příhod vyšší u dávky 40 mg. U pacientů léčených dávkami 30 nebo 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol.

V současnosti neexistuje zkušenost s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu  $< 10$  ml/min a u pacientů na dialýze, proto má být valsartan používán u těchto pacientů s opatrností. Úprava dávky u dospělých pacientů s clearance kreatininu  $> 10$  ml/min není požadována (viz body 4.2 a 5.2).

Souběžné užívání ARB, včetně valsartanu, nebo IACE spolu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.3 a 4.5).

### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

### Stenóza renálních artérií

U pacientů s bilaterální stenózou renálních artérií nebo stenózou artérie jediné ledviny nebylo prokázáno bezpečné použití valsartanu.

Krátkodobé podávání valsartanu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze renální artérie nezpůsobilo žádné významné změny v renální hemodynamice, hladině kreatininu v séru nebo hladině močovinného dusíku v krvi (BUN). Přesto mohou jiné látky, které ovlivňují renin-angiotensinový systém, zvýšit hladinu močoviny v krvi a hladinu kreatininu v séru u pacientů s unilaterální stenózou renální artérie, a proto je monitorování funkce ledvin u pacientů léčených valsartanem doporučeno.

### Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním valsartanu u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

### Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém včetně valsartanu (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba valsartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

### Hyperkalemie

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin atd.) není doporučeno. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby.

### Pacienti s deplecí sodíku a/nebo s deplecí tekutin

U pacientů se závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně dojít k symptomatické hypotenzii po zahájení léčby valsartanem. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upravena před zahájením léčby valsartanem, například snížením dávky diuretika.

### Účinky na kosterní sval

Při léčbě pacientů rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg, byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy při užívání ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnosti při souběžném použití (viz bod 4.5). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v peregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Ravalsyo musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

### *Stanovení kreatininkinázy*

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnot CK, které mohou zkreslit interpretaci výsledků. Pokud jsou hodnoty CK na počátku významně zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dní. Jestliže opakované měření potvrdí  $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$ , léčba se nemá zahajovat.

#### *Před léčbou*

Přípravek Ravalsyo, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. pacientům s:

- poruchou funkce ledvin.
- hypotyreózou.
- osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných svalových poruch.
- předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů.
- nadměrné požívání alkoholu.
- věk nad 70 let.
- stavy, při kterých může dojít k zvýšení plazmatických hladin CK (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).
- souběžné užívání fibrátů.

U těchto pacientů se má zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se jejich klinické monitorování. Jestliže jsou hodnoty CK významně zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), léčba se nemá zahajovat.

#### *V průběhu léčby*

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů nebo svalovou slabost a křeče, zvláště pokud jsou spojeny se zvýšenou teplotou a malátností. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), anebo jsou svalové příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty  $\text{CK} \leq 5 \times \text{ULN}$ ), je třeba léčbu přerušit. Po odeznění příznaků a úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Ravalsyo, nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pečlivě pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není nutné pravidelně sledovat hladiny CK. Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM - immune-mediated necrotising myopathy) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny včetně rosuvastatinu byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

V klinickém hodnocení na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci rosuvastatinu s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní sval. U pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatií. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Ravalsyo a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním přípravku Ravalsyo a fibrátů nebo niacinu má převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávky 30 mg a 40 mg jsou kontraindikované při souběžném používání fibrátů (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Ravalsyo se nesmí podávat souběžně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících souběžně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5) Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit souběžné podávání přípravku

Ravalsyo a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Přípravek Ravalsyo nesmí být podáván pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renálního selhání v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy a nekontrolované křeče).

#### Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování mají být pacienti poučeni o znamkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku Ravalsyo okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Ravalsyo rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Ravalsyo již nikdy znovu zahajovat.

#### Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba při podávání přípravku Ravalsyo věnovat zvýšenou pozornost pacientům, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Před začátkem a tři měsíce po nasazení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba přípravkem Ravalsyo se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud hladina sérových aminotransferáz dosáhne trojnásobku normální hodnoty. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz) v peregistračním sledování byla vyšší u dávky 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyreoidismem nebo nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před započítím léčby přípravkem Ravalsyo.

#### Rasa

Výsledky farmakokinetických studií ukazují zvýšenou systémovou expozici u asijské populace ve srovnání s příslušníky bílé (kavkazské) rasy (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin souběžně s inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba vážit mezi prospěchem z léčby rosuvastatinem na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, a rizikem zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu, když se rozhoduje o zahájení a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Souběžné používání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu (viz body 4.2 a 4.5).

#### Intersticiální plicní onemocnění

Ve výjimečných případech byly u některých statinů hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud u pacienta existuje podezření na intersticiální plicní onemocnění, je třeba léčbu statinem přerušit.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy ukazují na to, že skupina statinů zvyšuje hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem diabetu mellitu mohou v budoucnosti vyvolávat hyperglykémii, kdy je vhodné zahájit formální antidiabetickou péči. Snížení vaskulárního rizika statiny však převažuje nad tímto rizikem, a proto nemá být důvodem k přerušení léčby statiny. Riziková pacienta (hladina glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triacylglycerolu, hypertenze) mají být sledováni klinicky i biochemicky podle národních doporučení.

Ve studii JUPITER byla celková frekvence hlášení diabetu mellitu 2,8 % ve skupině s rosuvastatinem a 2,3 % ve skupině s placebem, většinou u pacientů s hladinou glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

#### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni valsartanem, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivovaný.

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilatátorů je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM).

#### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

#### Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém, včetně otoků hrtanu a hlasivkové štěrbině, působící obstrukci dýchacích cest a/nebo otok tváře, rtů, hltanu a/nebo jazyka; u některých pacientů se angioedém objevil již dříve při léčbě jinými přípravky, včetně ACE inhibitorů. Pacienti, u nichž se objevil angioedém, musí neprodleně přerušit užívání přípravku Ravalsyo a přípravek Ravalsyo nesmí být znovu podán.

Přípravek Ravalsyo obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Související s přípravkem Ravalsyo

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Ravalsyo a dalšími léčivými přípravky.

#### Související se složkou valsartan

*Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) s ARB, inhibitory ACE nebo aliskirenem*  
Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Souběžné použití není doporučeno

##### *Lithium*

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity byl zaznamenán během souběžného použití lithia s inhibitory ACE. Vzhledem k nedostatku zkušeností se souběžným použitím valsartanu a lithia se tato kombinace nedoporučuje. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru.

*Diuretika šetřící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky,*

*které mohou zvyšovat hladiny draslíku*

Pokud je užívání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem nezbytné, je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

#### Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/den a neselektivních NSAID*

Při souběžném podání antagonistů angiotensinu II s NSAID může dojít k oslabení účinku proti hypertenzi. Navíc může souběžné použití antagonistů angiotensinu II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a ke zvýšení hladin draslíku v séru. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

#### *Transportéry*

*In vitro* data naznačují, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto nálezu není znám. Souběžné podání inhibitorů absorpčních transportérů (např. rifampicin, cyklosporin) nebo efluxních transportérů (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici valsartanu. Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby těmito látkami je nutná odpovídající péče.

#### *Další*

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valsartanu a následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

#### Pediatrická populace

U hypertenze dětí a dospívajících, u kterých jsou časté výchozí renální abnormality, je doporučena opatrnost při souběžném užití valsartanu a jiných látek, které inhibují renin-angiotensin-aldosteronový systém, což může zvýšit sérový draslík. Ledvinné funkce a hladiny draslíku v séru mají být důkladně monitorovány.

#### Související se složkou rosuvastatin

##### Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

*Transportní inhibitory:* Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání rosuvastatinu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

*Cyklosporin:* Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Souběžné podávání nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

*Inhibitory proteáz:* Souběžné používání rosuvastatinu a inhibitorů proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz Tabulka 1). Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se souběžně podávalo 10 mg rosuvastatinu a kombinačního přípravku dvou proteázových inhibitorů (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) bylo spojeno přibližně se 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp.  $C_{max}$ . Souběžné podávání rosuvastatinu a některých kombinací inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

*Gemfibrozil a další přípravky na snížení hladiny lipidů:* Souběžné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke 2násobným hodnotám  $C_{max}$  a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná farmakokineticky významná interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů ( $\geq 1$  g/den), zvyšují riziko myopatie při podávání souběžně s inhibítozem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávky 30 mg a 40 mg jsou kontraindikovány při souběžném používání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

*Ezetimib:* Souběžné používání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (Tabulka 1). Nicméně farmakodynamickou interakci ve smyslu nežádoucích účinků mezi přípravkem Ravalsyo a ezetimibem nelze vyloučit (viz bod 4.4).

*Antacida:* Souběžné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud bylo antacidum podáno 2 hodiny po podání přípravku Ravalsyo. Klinický význam této interakce se nezkoumal.

*Erythromycin:* Souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC a 30% snížení hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

*Enzymy cytochromu P450:* Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibítozem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

*Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1):* Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání denní dávky rosuvastatinu 40 mg podávané bez interagujících léčivých přípravků, např. dávka 20 mg rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a dávka 10 mg rosuvastatinu s kombinací atazanavir/ritonavir (3,1násobné zvýšení).

*Tikagrelor:* Tikagrelor může ovlivnit vylučování rosuvastatinu ledvinami, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. V některých případech vedlo souběžné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a k rhabdomyolýze.

Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné upravovat úvodní dávku, avšak je třeba opatrnosti při zvýšení dávky rosuvastatinu nad 20 mg.

**Tabulka 1: Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií**

**2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu**

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg) + voxilaprevir (100 mg) OD po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný↑

**2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu**

cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný↑
regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný↑
roxadustat 200 mg QOD	10 mg, jednorázově	2,9násobný ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný↑
teriflunomid	Není dostupný	2,5násobný ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jednorázově	2,3násobný↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný↑
kapmatinib 400mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg iniciální dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný↑
tafamidis 61 mg BID den 1 & 2, dále OD dny 3 až 9	10 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
fostamatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑

**Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu**

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný↑
febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný↑
dronedaron 400 mg BID	není známo	1,4násobný↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný↑**

**Snížení AUC rosuvastatinu**

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20%↓
baikalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47%↓

\*Údaje uvedené jako × násobek představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu. Zvýšení je uvedeno jako „↑“, snížení jako „↓“.

\*\*Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.

AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně; QOD = každý druhý den

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace nemají klinicky významný vliv na AUC rosuvastatinu při

souběžném podávání: aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dnů; fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dnů; flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dnů; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dnů; ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dnů; rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dnů; silymarin 140 mg TID po dobu 5 dnů.

#### Vliv rosuvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

*Antagonisté vitamínu K:* Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky přípravku Ravalsyo u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR - International Normalised Ratio). Přerušování léčby přípravkem Ravalsyo nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

*Perorální antikoncepce/substituční hormonální léčba:* Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících souběžně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

#### Jiné léčivé přípravky

*Digoxin:* Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s digoxinem.

*Kyselina fusidová:* Studie interakcí s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při souběžném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. Viz také bod 4.4.

*Pediatriká populace:* Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatriké populace není znám.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Přípravek Ravalsyo je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

### Těhotenství

#### Související se složkou rosuvastatin

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání tohoto přípravku, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

#### Související se složkou valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie); viz také bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“.

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Přípravek Ravalsyo je v období kojení kontraindikován. Omezené údaje z publikovaných zpráv naznačují, že rosuvastatin je přítomen v lidském mateřském mléce. U laboratorních potkanů se rosuvastatin vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků na kojené novorozence/děti.

Omezené údaje naznačují, že valsartan se nevyklučuje do mateřského mléka. Nicméně používání valsartanu není doporučeno a jsou upřednostňovány alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

#### Fertilita

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6násobkem maximální dávky doporučené pro člověka počítáno v mg/m<sup>2</sup> (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a 60kg pacienta).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky přípravku Ravalsyo na schopnost řídit nebyly s přípravkem Ravalsyo provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů má být vzato v úvahu, že během léčby může výjimečně dojít k závratí nebo malátnosti.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly identifikovány u rosuvastatinu, jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % probandů léčených rosuvastatinem.

V kontrolovaných klinických studiích s valsartanem u dospělých pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků srovnatelná s placebem a je konzistentní s farmakologií valsartanu. Incidence nežádoucích účinků se nejevila být vázána na dávku nebo délku léčby a nebyl prokázán také žádný vztah k pohlaví, věku nebo rase.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Na podkladě údajů z klinických studií a na podkladě značných poregistračních zkušeností ukazuje následující tabulka profil nežádoucích účinků rosuvastatinu. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou klasifikovány podle frekvence a podle tříd orgánových systémů (SOC).

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky valsartanu zaznamenané v klinických studiích, po uvedení přípravku na trh a laboratorní nálezy jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů.

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Valsartan	Rosuvastatin
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Není známo	Vzácné
	Snížený hemoglobin, snížený hematokrit, neutropenie	Není známo	-
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce včetně angioedému	-	Vzácné
	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci	Není známo	-
Endokrinní poruchy	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	-	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení hladiny draslíku v séru, hyponatremie	Není známo	-
Psychiatrické poruchy	Deprese	-	Není známo
Poruchy nervového systému	Závrať, bolest hlavy	-	Časté
	Polyneuropatie, ztráta paměti	-	Velmi vzácné
	Periferní neuropatie, poruchy spánku (včetně nespavosti a těžkých nočních snů), myasthenia gravis	-	Není známo
Poruchy oka	Oční forma myasthenie		Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Méně časté	-
Cévní poruchy	Vaskulitida	Není známo	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	-	Není známo
	Kašel	Méně časté	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Méně časté	Časté
	Nauzea	-	Časté
	Zácpa	-	Časté
	Pankreatitida	-	Vzácné
	Průjem	-	Není známo
	Intestinální angioedém	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida	-	Velmi vzácné
	Žloutenka	-	Velmi vzácné
	Zvýšení jaterních aminotransferáz	-	Vzácné
	Zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru	Není známo	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka, svědění	Není známo	Méně časté
	Kopřivka	-	Méně časté
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Není známo
	Angioedém	Není známo	-
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	-	Není známo
Poruchy svalové a	Myalgie	Není známo	Časté

<i>kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Poruchy svalů (včetně myositidy), lupus-like syndrom, ruptura svalu	-	Vzácné
	Rhabdomyolýza	-	Vzácné
	Artralgie	-	Velmi vzácné
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie	-	Není známo
	Poruchy šlach, někdy komplikované rupturou	-	Není známo
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie	-	Velmi vzácné
	Renální selhání a poškození ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru	Není známo	-
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Gynekomastie	-	Velmi vzácné
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie	-	Časté
	Edém	-	Není známo
	Únava	Méně časté	-

<sup>1</sup> Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukosy nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triacylglyceroly, hypertenze v anamnéze).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy je výskyt nežádoucích účinků závislý na podávané dávce.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

*Účinky na ledviny:* U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg, resp. 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a poregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie. Podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

*Účinky na kosterní sval:* Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách  $> 20$  mg, pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez doprovodného akutního renálního selhání.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup kreatinkinázy (CK). Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší ( $> 5 \times$  ULN), léčbu je třeba přerušit (viz bod 4.4).

*Účinky na játra:* Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován na dávce závislý vzestup hladin aminotransferáz. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u některých statinů:

- Sexuální dysfunkce.
- Výjimečné případy intersticiální plicní onemocnění, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných nežádoucích účinků ledvin a jater (většinou zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz) je vyšší při dávce 40 mg rosuvastatinu.

### Pediatrická populace

V klinické studii u dětí a adolescentů, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10× ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a adolescentů jako u dospělých.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Předávkování valsartanem může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku.

### Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzii, má být pacient uložen do pozice lehu na zádech a má být provedena korekce krevního objemu.

Odstranění valsartanu pomocí hemodialýzy je nepravděpodobné.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování rosuvastatinem. Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření mají být symptomatická a podle potřeby podpurná. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatininkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reductázy, jiné kombinace, ATC kód: C10BX10.

### Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT<sub>1</sub>, který je zodpovědný za známé účinky angiotensinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po blokadě receptoru AT<sub>1</sub> valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT<sub>2</sub>, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT<sub>1</sub>. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT<sub>1</sub> a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT<sub>1</sub> než pro receptor AT<sub>2</sub>. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE (také známý jako kinináza II), který mění Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Protože nemají vliv na ACE a nepotencují bradykinin nebo substanci P, je nepravděpodobné, že by antagonisté angiotensinu II byli asociováni s kašláním. V klinických studiích,

kde byl porovnáván valsartan s inhibítorem ACE byla incidence suchého kašle signifikantně ( $P < 0,05$ ) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibítorem ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinické studii pacientů, kteří prodělali suchý kašel během léčby inhibítorem ACE 19,5 % subjektů studie léčených valsartanem a 19,0 % osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5 % osob, které byly léčeny inhibítorem ACE ( $P < 0,05$ ).

### Hypertenze

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukci krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu.

U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4–6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného podávání je zřetelný antihypertenzní účinek dosažen v průběhu 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů, a ten při dlouhodobé léčbě přetrvává. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení valsartanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

### Další: duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibítorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

### Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor biosyntézy cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán v regulaci hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL a inhibuje syntézu lipoproteinů o nízké hustotě (VLDL) v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-C, celkového cholesterolu, triacylglycerolů a zvyšuje hladinu HDL-C. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka 2). Rosuvastatin snižuje také poměr LDL-C/HDL-C, poměr celkový C/HDL-C, poměr nonHDL-C/HDL-C a poměr ApoB/ApoA-I.

**Tabulka 2: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) (upravená průměrná procentuální změna od výchozí 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

Terapeutická odpověď se projevuje v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a udržuje se dále.

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici a pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidelines“ Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (< 3 mmol/l).

Ve velké studii s pacienty s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie byl rosuvastatin podáván celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a léčbu s ohledem na její cíle. Po titraci denní dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. Třicet tři procent (33 %) pacientů dosáhlo směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL C (< 3 mmol/l).

V rámci titrace vhodné dávky přípravku v otevřené studii byla hodnocena odpověď 42 pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin 20–40 mg. Ve zkoumané populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

V klinických studiích s omezeným počtem probandů bylo prokázáno, že rosuvastatin v kombinaci s fenofibrátem má aditivní účinek na snižování hladiny triacylglycerolů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo zařazeno celkem 984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (definováno jako riziko < 10 % v následujících 10 letech podle Framinghamské studie), průměrnou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) a subklinickými známkami aterosklerózy (měřením tloušťky intima-media karotidy – CIMT). Pacienti byli randomizováni do ramene s rosuvastatinem v dávce 40 mg jednou denně nebo ramene s placebem a sledování po dobu 2 roků. Rosuvastatin významně zpomaloval riziko progresu maximální hodnoty CIMT ve 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o minus 0,0145 mm/rok (95% interval spolehlivosti -0,0196; -0,0093; p < 0,0001). Změna oproti výchozí hodnotě byla -0,0014 mm/rok (-0,12 %/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin oproti progresi +0,0131 mm/rok (1,12 %/rok, p < 0,0001) pro placebo. Nebyla zjištěna přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením

rizika kardiovaskulárních příhod. Studovaná populace ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu rosuvastatinem 40 mg. Dávka 40 mg má být předepisována pouze pacientům s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

Vliv rosuvastatinu na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod na podkladě aterosklerózy byl hodnocen u 17 802 mužů ( $\geq 50$  let) a žen ( $\geq 60$  let) ve studii „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“.

Účastníci studie byli náhodně randomizováni do skupiny, které bylo podáváno placebo ( $n = 8901$ ), nebo rosuvastatin 20 mg denně ( $n = 8901$ ) a byli sledováni po průměrnou dobu 2 let.

Koncentrace LDL-cholesterolu se snížila o 45 % ( $p < 0,001$ ) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem.

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie  $> 20$  % (1558 pacientů) byl významně snížen cílový kombinovaný parametr kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ( $p = 0,028$ ) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 pacientoroků dosáhlo 8,8. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ( $p = 0,193$ ). V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie  $\geq 5$  % (9302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody, infarktu myokardu ( $p = 0,0003$ ) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1000 pacientoroků. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ( $p = 0,076$ ).

Ve studii JUPITER bylo celkem 6,6 % pacientů ve skupině užívající rosuvastatin a 6,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo, kteří přerušili léčbu v důsledku projevů nežádoucích příhod. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které vedly k přerušení léčby, byly: myalgie (0,3 % rosuvastatin; 0,2 % placebo), bolest břicha (0,03 % rosuvastatin; 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatin; 0,03 % placebo). Nejčastějšími nežádoucími příhodami s frekvencí vyšší než u placeba byly: infekce močových cest (8,7 % rosuvastatin; 8,6 % placebo), nazofaryngitida (7,6 % rosuvastatin; 7,2 % placebo), bolest zad (7,6 % rosuvastatin; 6,9 % placebo) a myalgie (7,6 % rosuvastatin; 6,6 % placebo).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

#### *Valsartan*

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2–4 hodiny po užití tablet a 1–2 hodiny po užití roztoku. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 % u tablet a 39% u lékové formy roztoku. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40 % a vrcholovou koncentraci v plazmě ( $C_{max}$ ) přibližně o 50 %, přestože přibližně po 8 hod. po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu najedených osob i skupinu osob, která byla nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

#### *Rosuvastatin*

Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo asi za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

### Distribuce

#### *Valsartan*

Distribuční objem valsartanu v ustáleném stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což značí,

že valsartan není do tkání distribuován ve značném množství. Valsartan je silně vázán na sérové proteiny (94–97 %), především na sérový albumin.

#### *Rosuvastatin*

Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin.

#### Biotransformace

##### *Valsartan*

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20 % dávky je nalezeno jako metabolity. Hydroxymetabolit byl identifikován v plazmě v nízkých koncentracích (méně než 10 % AUC valsartanu), Tento metabolit není farmakologicky aktivní.

##### *Rosuvastatin*

Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibitori HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

#### Eliminace

##### *Valsartan*

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  hod. a  $t_{1/2\beta}$  přibližně 9 hod.). Valsartan je primárně vylučován žlučí do stolice (přibližně 83 % dávky) a ledvinami do moči (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod. a jeho renální clearance je 0,62 l/hod. (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

##### *Rosuvastatin*

Přibližně 90 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace z plazmy je asi 20 hodin. Poločas eliminace se nemění s rostoucí dávkou přípravku. Hodnota geometrického průměru plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod. (koeficient variability 21,7 %). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

#### Linearita/nelinearita

##### *Rosuvastatin*

Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakokinetických parametrech.

#### **Zvláštní populace:**

##### *Věk a pohlaví*

Věk a pohlaví nemá klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a adolescentů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je podobná jako u dospělých dobrovolníků (viz „Pediatriká populace“ níže).

Vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších osob v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádnou klinickou signifikanci.

### *Rasa*

Farmakokinetické studie s rosuvastatinem ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$  u asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

### *Porucha funkce ledvin*

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu ani N-desmethylmetabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Jak bylo očekáváno pro látku, jejíž renální clearance je pouze 30 % celkové plazmatické clearance nebyla pozorována korelace mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí valsartanu. Úprava dávky proto není u pacientů s poruchou funkce ledvin vyžadována (clearance kreatininu  $> 10$  ml/min). V současnosti neexistují zkušenosti s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu  $< 10$  ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto má být u těchto pacientů valsartan používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4). Valsartan je silně vázán na proteiny plazmy a jeho odstranění pomocí dialýzy je nepravděpodobné.

### *Porucha funkce jater*

Ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pugh skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child-Pugh skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Přibližně 70 % absorbované dávky je eliminováno žlučí, převážně v nezměněné formě. Valsartan nepodléhá významnější biotransformaci. Zdvojnásobení expozice (AUC) v porovnání se zdravými osobami bylo pozorováno u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Přesto nebyla pozorována korelace mezi koncentracemi valsartanu v plazmě a rozsahem dysfunkce jater. Valsartan nebyl studován u pacientů se závažnou dysfunkcí jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

### *Pediatriká populace*

Farmakokinetické parametry u pediatriké populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10 až 17 let nebyly zcela charakterizovány. V malé farmakokinetické studii s rosuvastatinem (podávaným jako tablety) u 18 pediatrikých pacientů bylo prokázáno, že expozice pediatrikých pacientů je srovnatelná s expozicí dospělých. Výsledky dále ukazují, že nelze očekávat velké porporcionální odchylky v závislosti na podané dávce.

Ve studii u 26 dětských pacientů s hypertenzí (ve věku 1 až 6 let), kteří dostávali jednorázovou dávku valsartanu ve formě suspenze (průměr 0,9 až 2 mg/kg, maximální dávka 80 mg), byla clearance (litr/hod./kg) valsartanu srovnatelná napříč věkovou hranicí 1 rok až 16 let a podobná ve srovnání s dospělými pacienty, kteří dostávali stejnou lékovou formu.

### *Genetický polymorfismus*

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen se zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

### *Porucha funkce ledvin*

Použití u pediatrických pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min a u pediatrických pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není používání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U pediatrických pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min není nutná úprava dávkování. Funkce ledvin a hladiny draslíku v séru mají být důkladně monitorovány (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Valsartan

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m<sup>2</sup> (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukci parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m<sup>2</sup> (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

### Pediatrická populace

Perorální denní dávka valsartanu v dávkách méně než 1 mg/kg/den (což je cca 10–35 % maximální doporučené dávky u dětí 4 mg/kg/den stanovené na základě systémové expozice) mělo u čerstvě narozených/mladých potkanů (od 7. postnatálního dne do dne 70) za následek perzistentní nevratné poškození ledvin. Tyto účinky ukazují na očekávaný přehnaný farmakologický efekt inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru typu 1 angiotensinu II; takovýto účinek byl pozorován, jestliže byli potkani léčeni po dobu prvních 13 dnů života.

Tato doba se shoduje s 36 týdenním těhotenstvím u žen, které může být příležitostně prodlouženo až na 44 týdnů po početí u lidí. Potkani zahrnuti do valsartanové studie mladých potkanů byli léčeni do dne 70 a účinek na dozrávání ledvin (postnatálně 4–6 týdnů) nemohl být vyloučen. Dozrávání funkce ledvin je proces pokračující v průběhu prvního roku života u lidí. Z toho vyplývá, že klinická relevance pro děti < 1 rok nemůže být vyloučena, na druhé straně předklinická data neprokázala bezpečnostní riziko pro děti starší než 1 rok.

### Rosuvastatin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů při dávkách toxických pro samice, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým

přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Mikrokrystalická celulóza  
Monohydrát laktosy  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát  
Mannitol  
Povidon 25  
Natrium-lauryl-sulfát  
Žlutý oxid železitý (E 172)

*Potahová vrstva pro potahované tablety 10 mg/80 mg a 20 mg/80 mg:*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek  
Červený oxid železitý (E 172)

*Potahová vrstva pro potahované tablety 10 mg/160 mg:*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek  
Červený oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172)

*Potahová vrstva pro potahované tablety 20 mg/160 mg:*

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3350  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Ravalsyo 10 mg/80 mg: 58/445/16-C

Ravalsyo 20 mg/80 mg: 58/446/16-C

Ravalsyo 10 mg/160 mg: 58/447/16-C

Ravalsyo 20 mg/160 mg: 58/448/16-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 11. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 12. 2021

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 8. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz)).