

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valarox 10 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valarox 20 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valarox 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valarox 20 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Valarox 10 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 80 mg valsartaania.

*Valarox 20 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 80 mg valsartaania.

*Valarox 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 160 mg valsartaania.

*Valarox 20 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 160 mg valsartaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

	10 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit	20 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit	10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit	20 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit
laktoosi	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Valarox 10 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit: tumman vaaleanpunainen, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä K4. Tabletin halkaisija: 8,7–9,3 mm.

Valarox 20 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit: tumman vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä K3. Tabletin mitat: 14,7–15,3 mm x 6,7–7,3 mm.

Valarox 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit: tumman vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä K2. Tabletin mitat: 16,7–17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

Valarox 20 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit: vaalean ruskeankeltainen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella merkintä K1. Tabletin mitat: 16,7–17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Valarox on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi hoitotasapainossa oleville valsartaania ja rosuvastatiinia samanaikaisesti käyttäville aikuispotilaille, samoja annoksia jatkaen, hypertension hoitoon potilaille, joilla on korkea riski saada ensimmäinen sydän- ja verisuonitapahtuma (vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy) tai joilla on jokin seuraavista sairauksista:

- primaarinen hyperkolesterolemia (tyyppi IIa, mukaan lukien heterosygottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoinen dyslipidemia (tyyppi IIb)
- homotsygottinen familiaalinen hyperkolesterolemia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Potilaan on noudatettava tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Suosittelua Valarox -annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Kiinteäannoksinen yhdistelmähoito ei sovi aloitushoidoksi.

Potilaan sairauden pitää olla hallinnassa erikseen otettavien vaikuttavien aineiden pysyvillä annoksilla ennen Valarox -hoidon aloittamista. Valarox -annoksen pitää perustua yhdistelmän erillisten vaikuttavien aineiden annokseen ennen yhdistelmävalmisteen siirtymistä.

Jos yhdistelmävalmisteen kumman tahansa vaikuttavan aineen annosta täytyy muuttaa mistä tahansa syystä (esim. vastikään diagnosoitu liitännäissairaus, muutos potilaan voinnissa tai lääkeyhteisvaikutus), on siirryttävä erillisten vaikuttavien aineiden käyttöön annoksen määrittämiseksi.

#### Lisätietoa erityisryhmistä

##### Iäkkäät

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Valarox on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuisen potilaan kreatiniinin puhdistuma on  $> 10$  ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valsartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohta 4.3).

##### Maksan vajaatoiminta

Systeeminen altistus rosuvastatiinille ei suurentunut potilailla, joiden Child–Pugh-pisteet olivat enintään 7. Systeemisen altistuksen havaittiin kuitenkin suurentuneen potilailla, joiden Child–Pugh-pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2.). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä on harkittava (ks. kohta 4.4.). Potilaista, joiden Child–Pugh-pisteet ovat yli 9, ei ole kokemusta. Valarox on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3), vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg.

#### Rotu

Suurentunutta systeemistä altistusta on havaittu aasialaisilla potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Geneettinen polymorfismi

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat suurentaa rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla tiedetään olevan tällainen polymorfismi, suositellaan pienempää rosuvastatiinin vuorokausiannosta.

#### Samanaikainen hoito

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rabdomyolyyisin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviirin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista on harkittava vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

#### Pediatriset potilaat

Valarox -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Valarox -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille potilaille.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot ja kun jokin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitearvon ylärajan.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Myopatia.
- Samanaikainen siklosporiinilääkitys.
- Raskaus ja imetys sekä käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Valsartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Munuaisvaikutukset

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (erityisesti 40 mg) rosuvastatiinia, on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8.). Rosuvastatiinin markkinoille tulon jälkeen vakavia

munuaishaittavaikutuksia on raportoitu enemmän 40 mg:n annoksesta. Munuaisten toiminnan arviointia on harkittava 30 mg:n tai 40 mg:n annosta saavien potilaiden rutiiniluontoisessa seurannassa.

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuisen potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Angiotensiinireseptorin salpaajien (myös valsartaanin) tai ACE:n estäjien käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei saa käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Munuaisvaltimon ahtauma

Valsartaanin käytön turvallisuutta potilaille, joilla on kummankin tai ainoan munuaisten munuaisvaltimon ahtauma, ei ole varmistettu.

Kun valsartaania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisten munuaisvaltimoahtaumasta johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynaamikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyypiarvoissa ei todettu merkitseviä muutoksia. Muut reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisten munuaisvaltimoahtauma. Näin ollen on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanin hoidon aikana.

#### Munuaissieni

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaani turvallista potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissieni.

#### Hyperkalemia

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

#### Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota valsartaanin hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen valsartaanin hoidon aloittamista esimerkiksi pienentämällä diureettiannosta.

#### Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rhabdomyolyyssia, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttävillä potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Esetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmästä on raportoitu rhabdomyolyyssitapauksia hyvin harvoin. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5) ja

varovaisuutta on noudatettava, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti. Kuten muitakin HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, rosuvastatiinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on rabdomyolyyysiä raportoitu enemmän 40 mg:n annoksesta.

#### *Kreatiinikinaasin (CK) määrittäminen*

Määrittämistuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-arvoja ei pidä määrittää raskaan liikunnan jälkeen eikä muiden CK-arvojen suurenemista aiheuttavien syiden vaikuttaessa tulokseen. Jos CK-perusarvot ovat huomattavasti suurentuneet ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja), tulisi arvo tarkistaa 5–7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-taso on tarkistettunakin yli  $5 \times$  viitealueen ylärajan.

#### *Ennen hoitoa*

Kuten muitakin HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava annettaessa Valarox -valmistetta potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyyysille mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkun toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

Harkittaessa näille potilaille hoitoa sen riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja).

#### *Hoidon aikana*

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet huonovointisuuteen tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-arvot pitää määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla ( $> 5 \times$  viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin  $\leq 5 \times$  viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, hoito voidaan aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Valarox -valmistetta tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiinimaisesti seurata. Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiinikinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun lääkehoitoon. Myosiitin ja myopatian ilmaantuvuuden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolityypisten sienilääkkeiden, proteaasinestäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten Valarox -valmisteen ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Valarox -valmisteen ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt on arvioitava tarkoin suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä. (Ks. kohdat 4.5. ja 4.8.).

Valarox -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti systeemisen fusidiinihapon kanssa tai 7 päivän sisällä fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu rabdomyolyyysiä (myös joitakin kuolemaan johtavia tapauksia) (ks. kohta 4.5.). Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudestaan seitsemän päivän kuluttua viimeisen fusidiinihappoannoksen otosta.

Jos pitkäkestoista systeemistä fusidiinihappohoitoa on poikkeustapauksissa annettava esimerkiksi vaikeiden infektioiden hoidossa, Valarox -valmisteen samanaikaisen käytön tarvetta voidaan harkita ainoastaan tapauskohtaisesti, ja hoito on tällöin tehtävä lääkärin tarkassa valvonnassa.

Valarox -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rabdomyolyyysistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttihäiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

#### Maksavaikutukset

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Valarox -valmistetta potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan ennen hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Valarox -hoito on keskeytettävä tai annosta pienennettävä, jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitearvon ylärajan. Rosuvastatiinin markkinoille tulon jälkeen on vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) raportoitu useimmin 40 mg:n annoksesta.

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefroottinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, perussairaus on hoidettava ennen Valarox -hoidon aloittamista.

#### Rotu

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että altistus on suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviriiniin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuden pienemmisestä saatavaa hyötyä proteaasin estäjiä saaville HIV-potilaille plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei rosuvastatiiniannosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Ilmeneviin oireisiin saattavat kuulua hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos arvellaan, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito pitää lopettaa.

#### Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

JUPITER-tutkimuksessa diabeteksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneilla ja 2,3 % lumevalmistetta saaneilla potilailla, pääasiassa niillä potilailla, joilla paastoverensokeri oli 5,6–6,9 mmol/l.

#### Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei pidä hoitaa valsartaanilla, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

#### Aorttaläpän tai hiippaläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

#### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti ja tarvittaessa aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Valarox on välittömästi lopetettava potilailta, joille kehittyy angioedeema, eikä sitä saa aloittaa uudestaan.

Valarox sisältää laktoosia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, eivät saa käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Valarox -valmisteeseen liittyvät yhteisvaikutukset

Valarox -valmisteella ja muilla lääkevalmisteilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

#### Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

##### *RAA-järjestelmän kaksoisesto angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä*

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

### *Litium*

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Valsartaanin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuksia on suositeltavaa seurata huolellisesti.

*Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja*

Jos jonkin kaliumpitoisuuksiin vaikuttavan lääkevalmisteen käyttö yhdessä valsartaanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, plasman kaliumpitoisuuksien seuranta on aiheellista.

### Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

*Tulehduskipuläkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipuläkkeet*

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan yhtä aikaa tulehduskipuläkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava vaikutus voi heiketä. Lisäksi angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja tulehduskipuläkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Sen vuoksi munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa suositellaan samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.

### Kuljettajaproteiinit

*In vitro* -data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1/OATP1B3:n ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa systeemistä altistusta valsartaanille. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä on noudatettava asianmukaista huolellisuutta.

### *Muut*

Valsartaanilla tehdyissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa valsartaanilla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

### *Pediatriset potilaat*

Lasten ja nuorten hypertensiossa, jossa munuaisten poikkeavuudet ovat perussairautena yleisiä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti valsartaania ja muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkeaineita, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tarkoin.

### Rosuvastatiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

#### *Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin*

*Kuljettajaproteiinien estäjät:* Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin substraatti. Rosuvastatiinin samanaikainen anto näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa aiheuttaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksien ja myopatiariskin suurenemista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).



*Siklosporiini:* Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) suureni seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin tutkimushenkilöihin (ks. taulukko 1). Rosuvastatiini on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohta 4.3). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuksiin plasmassa.

*Proteaasin estäjät:* Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin altistusta (ks. taulukko 1). Esimerkiksi eräässä terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaasin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiria/100 mg ritonaviiria) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolminkertaiseksi ja  $C_{\max}$ -arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

*Gemfibrotsiili ja muut plasman lipidipitoisuutta pienentävät lääkkeet:* Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksen rosuvastatiinin  $C_{\max}$  ja AUC suurensivat 2-kertaisesti (ks. kohta 4.4). Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä. Jos annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, fenofibraattia, muuta fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksin (vähintään 1 g/vrk), suurenee myopatian riski. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4.). Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

*Etsetimibi:* Rosuvastatiinin (10 mg) ja etsetimibin (10 mg) samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin AUC-arvon 1,2-kertaiseksi hyperkolesterolemiapotilailla (taulukko 1). Valarox -valmisteen ja etsetimibin välistä farmakodynaamista yhteisvaikutusta ja siihen liittyviä haittavaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.4.).

*Antasidit:* Annettaessa rosuvastatiinia yhdessä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidisuspension kanssa rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa pieni noin 50 %. Vaikutus väheni, kun antasidi otettiin kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

*Erytromysiini:* Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta ( $C_{\max}$ ) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

*Sytokromi-P450-entsyymit:* *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä yhteisvaikutuksia syntyisi. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu, vaikka potilaat ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori).

*Rosuvastatiiniannoksen muuttamista edellyttävät yhteisvaikutukset (ks. myös taulukko 1):* Kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, rosuvastatiiniannosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatiinin suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei ylitä altistusta, jonka tuottaa 40 mg rosuvastatiinia päivässä ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia

lääkevalmisteita, esimerkiksi 20 mg rosuvastatiinia ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen) ja 10 mg rosuvastatiinia ja atatsanaviiri/ritonaviiri (3,1-kertainen).

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; alenevassa järjestyksessä) julkaistuista kliinisistä tutkimuksista

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC-arvossa*
Siklosporiini 75 mg 2 x / vrk – 200 mg 2 x / vrk, 6 kuukautta	10 mg 1 x / vrk, 10 vrk	7,1-kertainen↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x / vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen↑
Simepreviiri 150 mg 1 x / vrk, 7 vrk	10 mg, kerta-annos	2,8-kertainen↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x / vrk, 17 vrk	20 mg 1 x / vrk, 7 vrk	2,1-kertainen↑
Klopidogreeli 300 mg latausannos, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg kerta-annos	2-kertainen↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x / vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen↑
Eltrombopagi 75 mg 1 x / vrk, 10 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen↑
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x / vrk, 7 vrk	10 mg 1 x / vrk, 7 vrk	1,5-kertainen↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x / vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen↑
Dronedaroni 400 mg 2 x / vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x / vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen↑**
Etsetimibi 10 mg 1 x / vrk, 14 vrk	10 mg, 1 x / vrk, 14 vrk	1,2-kertainen↑**
Fosamprenaviiri 700 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x / vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitatzaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silymariini 140 mg 3 x / vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg 3 x / vrk, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg 1 x / vrk, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg 2 x / vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg 1 x / vrk, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg 4 x / vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	28 % ↓
Baikaliini 50 mg 3 x / vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47 % ↓

\* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiinin annon yksinkertaista suhdetta.

Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin.

Suureneminen ”↑”, ei muutosta ”↔”, pieneneminen ”↓”.

\*\* Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruksilla rosuvastatiiniannoksilla; taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet

#### Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

**K-vitamiinin estäjät:** Hoidettaessa K-vitamiinin estäjä (esim. varfariini tai muu kumaroliantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti Valarox -valmisteella saattaa Valarox, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, suurentaa International Normalised Ratio -arvoa (INR) hoidon alussa ja annoksen muuttamisen aikana. Valarox -hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja pitää seurata asianmukaisesti.

**Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito:** Rosuvastatiinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreenin

AUC-arvoa 34 %. Tämä on otettava huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettista tietoa ei ole saatavilla, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeyhdistelmää laajasti ja se oli hyvin siedetty.

#### Muut lääkevalmisteet:

*Digoksiini:* Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

*Fusidiinihappo:* Myopatiariski, myös rbdomyolyysiriski, voi lisääntyä, jos statiinien kanssa käytetään samanaikaisesti systeemistä fusidiinihappoa. Yhteisvaikutusmekanismia (joka voi liittyä farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan tai molempiin) ei tunneta tällä hetkellä. Rbdomyolyysiä (myös joitakin kuolemaan johtavia tapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat tätä yhdistelmää. Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4.

*Pediatriset potilaat:* Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten määrää pediatriisilla potilailla ei tiedetä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Valarox on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

### Raskaus

#### Rosuvastatiini

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää asianmukaista ehkäisyä. HMG-CoA-reduktaasientsyymien inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvän muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatu näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukkaa (ks. kohta 5.3). Jos Valarox -valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, lääkitys on lopetettava heti.

#### Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon

luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. myös kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Imetys

Rotilla rosuvastatiini erittyy maitoon. Ihmisen osalta ei asiasta ole tietoa (ks. kohta 4.3).

Koska valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa, valsartaanin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

#### Hedelmällisyys

Valsartaanilla ei ollut haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen ( $\text{mg/m}^2$ ) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia Valarox -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että hoidon aikana saattaa joskus esiintyä huimausta tai väsymystä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi.

Valsartaanilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia hypertensiopotilaita, haittavaikutusten kokonaisesiintymistiheys oli samaa luokkaa kuin lumehoitoa käytettäessä ja vastasi valsartaanin farmakologiaa. Haittavaikutusten esiintymistiheys ei nähtävästi ollut yhteydessä annokseen eikä hoidon keston, eikä myöskään iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla havaittu olevan vaikutusta.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili, joka perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tietoihin ja laajaan markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Jäljempänä esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaisesti.

- Hyvin yleinen  $\geq 1/10$
- Yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$
- Melko harvinainen  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$
- Harvinainen  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$
- Hyvin harvinainen  $< 1/10\ 000$
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä ja laboratoriotutkimuksista ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu seuraavassa elinjärjestelmän mukaisesti.

MedDRA Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys	
		Valsartaani	Rosuvastatiini
<i>Veri ja imukudos</i>	trombosytopenia	tuntematon	harvinainen
	hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, hematokriitin pieneneminen, neutropenia	tuntematon	-
<i>Immuunijärjestelmä</i>	yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien angioedeema	-	harvinainen
	yliherkkyys, mukaan lukien seerumitauti	tuntematon	-
<i>Umpieritys</i>	diabetes mellitus <sup>1</sup>	-	yleinen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen, hyponatremia	tuntematon	-
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	masennus	-	tuntematon
<i>Hermosto</i>	heitehuimaus, päänsärky	-	yleinen
	polyneuropatia, muistinmenetys	-	hyvin harvinainen
	perifeerinen neuropatia, unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaiset)	-	tuntematon
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	kiertohuimaus	melko harvinainen	-
<i>Verisuonisto</i>	verisuonitulehdus	tuntematon	-
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	hengenahdistus	-	tuntematon
	yskä	melko harvinainen	tuntematon
<i>Ruoansulatuskanava</i>	vatsakipu	melko harvinainen	yleinen
	pahoinvointi	-	yleinen
	ummetus	-	yleinen
	haimatulehdus	-	harvinainen
	ripuli	-	tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>	maksatulehdus	-	hyvin harvinainen
	keltaisuus	-	hyvin harvinainen
	maksan transaminaasiarvojen suureneminen	-	harvinainen
	maksan toimintakokeiden arvojen suureneminen, mukaan lukien seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen	tuntematon	-
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	ihottuma, kutina	tuntematon	melko harvinainen
	nokkosihottuma	-	melko harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	-	tuntematon
	angioedeema	tuntematon	-
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	lihaskipu	tuntematon	yleinen
	myopatia (mukaan lukien myosiitti)	-	harvinainen
	rabdomyolyyysi	-	harvinainen

	nivelkipu	-	hyvin harvinainen
	immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia	-	tuntematon
	jännevaivat, joiden komplikaatioina joskus repeämä	-	tuntematon
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	verivirtsaisuus	-	hyvin harvinainen
	munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan huononeminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	tuntematon	-
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	gynekomastia	-	hyvin harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	voimattomuus	-	yleinen
	turvotus	-	tuntematon
	väsytys	melko harvinainen	-

<sup>1</sup> Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, aiemmin ollut korkea verenpaine).

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien suhteen, haittavaikutuksen ilmaantuvuus on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

*Munuaisvaikutukset:* Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana liuskatestin arvosta 0 tai 'juuri havaittava' arvoon '++' tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Vastaavus muutos arvoon '+' oli vähäisenä todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteiinin määrä virtsassa pienenee ja katoaa useimmissa tapauksissa spontaanisti hoitoa jatkettaessa. Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saatujen tietojen tarkastelu ei ole osoittanut syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuilla potilailla, ja kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

*Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset:* Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien myosiitti) ja harvoin rhabdomyolysia, johon on toisinaan liittynyt akuutti munuaisvaurio, on raportoitu rosuvastatiinia käyttävillä potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Rosuvastatiinia käyttäville potilailla on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK-arvon nousu; useimmin kyse oli lievästä, oireettomasta ja ohimenevästä tapauksista. Jos CK-arvo on suurentunut (yli 5 x viitealueen yläraja), hoito pitää keskeyttää (ks. kohta 4.4.).

*Maksaan kohdistuvat vaikutukset:* Kuten muidenkin muiden HMGCoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä, joidenkin rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Suurin osa tapauksista on ollut lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- seksuaalinen toimintahäiriö
- poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Rabdomyolyyysiä sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

#### Pediatriset potilaat

Kreatiiniakinaasiarvojen nousua > 10 x viitealueen ylärajan ja liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita havaittiin useammin 52 viikkoa kestäneessä lasten ja nuorten kliinisessä tutkimuksessa verrattuna aikuisiin (ks. kohta 4.4). Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli samankaltainen lapsissa ja nuorissa kuin aikuisissa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai sokkiin.

#### Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta.

Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestelisiä.

Valsartaani ei todennäköisesti poistu hemodialyysissä.

Rosuvastatiiniyliannokselle ei ole spesifistä hoitoa. Jos potilas on ottanut yliannoksen, häntä hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimiin ryhdytään tarpeen mukaan. Maksan toimintaa ja kreatiiniakinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä on potilaalle tuskin hyötyä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjien muut yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BX10.

#### Valsartaani

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT<sub>1</sub>-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset. AT<sub>1</sub>-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT<sub>2</sub>-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT<sub>1</sub>-

reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT<sub>2</sub>-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormonireseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -antagonistit eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ( $p < 0,05$ ) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräeseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ( $p < 0,05$ ).

### Hypertensio

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen.

Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annosta. Toistuvia annoksia käytettäessä verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja ne säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

Valsartaanihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

### Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D-tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)-tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin



haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumevalmisteryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumevalmisteryhmässä.

### Rosuvastatiini

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesteroliprekursoriksi mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDL-partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Rosuvastatiini pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Rosuvastatiini pienentää myös ApoB:n, nonHDL kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. taulukko 2). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL sekä muu kuin HDL kolesteroli/HDL sekä ApoB/ApoA-I.

**Taulukko 2: Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla (tyyppi IIa ja IIb) (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)**

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonais-kolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	Muu kuin HDL-kolesteroli	ApoB	ApoA-I
Lume	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

Hoitovaste saavutetaan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, ja 90 % maksimivasteesta saavutetaan kahdessa viikossa. Maksimivaste saavutetaan puolestaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

Rosuvastatiini tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Se ei liioin riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai familiaalinen hyperkolesterolemia).

Kliinisistä kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoaa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso noin 4,98 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % 10 mg:n tabletilla hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa 435:lle heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle tehdyssä tutkimuksessa rosuvastatiiniannosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Kaikilla annoksilla rosuvastatiini

vaikutti suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitetason saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan vuorokaudessa. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Avoimessa tutkimuksessa, jossa lääkeannosta suurennettiin ennalta sovitulla tavalla, mitattiin 42:n homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan vaste 20–40 mg:lle rosuvastatiinia. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni koko potilasotoksessa keskimäärin 22 %.

Pienillä potilasjoukoilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistettäessä rosuvastatiini fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus, ja yhdistettäessä rosuvastatiini niasiinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4.).

Monikansalliseen plasebokontrolloituun kliiniseen kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen (METEOR) osallistui 984 potilasta, jotka olivat iältään 45–70 vuotta. Potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski (Framinghamin riskiluokituksen mukaan alle 10 % riski 10 vuoden aikana) ja heidän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuutensa oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mutta kaulavaltimon sisä-keskikerroksen mittauksen perusteella heillä oli ateroskleroosin esiaste. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg rosuvastatiinia tai lumevalmistetta kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkitsevästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa lumeeseen verrattuna (-0,0145 mm/vuosi [95 %:n luottamusväli -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]). Muutos lähtötasosta oli -0,0014 mm/vuosi (-0,12 %/vuosi [ei-merkitsevä]) rosuvastatiinilla verrattuna plaseboryhmän etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 %/vuosi ( $p < 0,0001$ )]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisäkeskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski eivätkä he edusta rosuvastatiini 40 mg -hoidon kohdepotilasryhmää. 40 mg:n annosta tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (ks. kohta 4.2). Rosuvastatiinia arvioivassa JUPITER-interventiotutkimuksessa (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), jossa selvitettiin rosuvastatiinin vaikutusta huomattavan ateroskleroottisen kardiovaskulaaritaudin tapahtumien esiintymiseen, oli mukana 17 802 miestä ( $\geq 50$ -vuotiaita) ja naista ( $\geq 60$ -vuotiaita).

Tutkimukseen osallistuneet jaettiin satunnaisesti saamaan lumevalmistetta ( $n = 8901$ ) tai 20 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa ( $n = 8901$ ), ja heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan.

LDL-kolesterolipitoisuus väheni 45 % ( $p < 0,001$ ) rosuvastatiiniryhmässä lumevalmisteryhmään verrattuna.

Tutkimushenkilöiden suuren riskin alaryhmästä suoritettussa *post hoc* -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteitys oli  $> 20$  % (1558 tutkimushenkilöä), yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma vähemivä merkitsevästi ( $p = 0,028$ ) rosuvastatiinilla lumevalmisteseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ( $p = 0,193$ ). *Post hoc* -analyysissä suuren riskin alaryhmästä, jossa tutkimushenkilöiden (9302 tutkimushenkilöä) lähtötason riskipisteitys oli  $\geq 5$  % (laajennettu kattamaan myös yli 65-vuotiaat henkilöt) väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkitsevästi ( $p = 0,0003$ ) rosuvastatiinilla lumevalmisteseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 5,1. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ( $p = 0,076$ ).

JUPITER-tutkimuksessa 6,6 % rosuvastatiinia saavista ja 6,2 % lumevalmistetta saavista tutkimushenkilöistä lopetti tutkimuslääkkeen käytön jonkin haittatapahtuman vuoksi. Kaikkein yleisimmät hoidon lopettamiseen johtavat haittavaikutukset olivat lihaskipu (0,3 % rosuvastatiinilla,

0,2 % lumevalmisteella), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla, 0,02 % lumevalmisteella) ja ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla, 0,03 % lumevalmisteella). Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän tai yhtä paljon kuin lumevalmisteella, olivat virtsatietulehdus (8,7 % rosuvastatiinilla, 8,6 % lumevalmisteella), nenänielun tulehdus (7,6 % rosuvastatiinilla, 7,2 % lumevalmisteella), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,9 % lumevalmisteella) ja lihaskipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,6 % lumevalmisteella).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

#### *Valsartaani*

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tableteilla 2–4 tunnin kuluessa ja oraaliuoksella 1–2 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus on tableteilla keskimäärin 23 % ja oraaliuoksella keskimäärin 39 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ( $C_{max}$ ) noin 50 %, mutta 8 tuntia kuluttua annosta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjiin mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### *Rosuvastatiini*

Rosuvastatiinin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia suun kautta otetun annoksen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

### Jakautuminen

#### *Valsartaani*

Laskimoon annetun valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 17 litraa, mikä viittaa siihen sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94–97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

#### *Rosuvastatiini*

Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesistä ja LDL-kolesterolin puhdistumasta. Rosuvastatiinin jakautumistilavuus on noin 134 litraa. Noin 90 % rosuvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

### Biotransformaatio

#### *Valsartaani*

Valsartaanin biotransformaatio on melko vähäistä, sillä vain noin 20 % annoksesta eliminoiduu metaboliittien muodossa. Plasmassa on todettu pieniä pitoisuuksia hydroksimetaboliittia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

#### *Rosuvastatiini*

Rosuvastatiini metaboloituu vain vähän (noin 10 %). Ihmisen maksasoluilla tehdyissä *in vitro*-metaboliattutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui heikoksi substraatiksi sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymeille, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylijohdoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään rosuvastatiinin kliinisesti vaikuttamattomana aineenvaihduntatuotteena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

### Eliminaatio

### *Valsartaani*

Valsartaanin hajoamiskinetiikka on multieksponentiaalinen ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja munuaisteitse virtsaan (noin 13 % annoksesta) pääasiassa muuttumattomana. Laskimoon annetun valsartaanin puhdistuma plasmasta on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma noin 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on 6 tuntia.

### *Rosuvastatiini*

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loppuosa erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 20 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuma on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C - membraanikuljettimen välityksellä. Tällä kuljettimella on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatioon maksassa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

#### *Rosuvastatiini*

Systeeminen rosuvastatiinialtistus suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu pitkään kestävässä säännöllisessä käytössä.

### **Erityisryhmät:**

#### *Ikä ja sukupuoli*

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan aikuisilla. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien lasten ja nuorten elimistössä oli samankaltainen kuin aikuisten elimistössä (ks. jäljempänä kohta ”Pediatriset potilaat”).

Systeemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

#### *Rotu*

Rosuvastatiinilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna valkoihoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun tutkittiin potilaita, joiden munuaisten toiminta oli eriasteisesti heikentynyt, ilmeni, että lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (joiden kreatiiniinipuhdistuma oli  $< 30$  ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtoisiin tutkittaviin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50 % suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiiniinipuhdistuma  $> 10$  ml/min). Toistaiseksi ei

ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kun tutkittiin potilaita, joiden maksan toiminta oli eriasteisesti heikentynyt, ei rosuvastatiinin pitoisuuksissa todettu muutosta potilailla, joiden Child–Pugh-pisteet olivat korkeintaan 7. Kahden potilaan, joiden Child–Pugh-pisteet olivat 8 ja 9, plasman rosuvastatiinipitoisuudet suurenivat. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child–Pugh-pisteiden arvo oli pienempi. Ei ole kokemuksia käytöstä tapauksissa, jolloin potilaan Child–Pugh-pisteet ovat yli 9.

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen lähinnä muuttumattomana. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Valsartaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettisiä parametreja 10–17-vuotiaissa pediatriassa potilaissa, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, ei ole selvitetty täysin. Pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa rosuvastatiinia annettiin (tabletteina) 18 pediatrialle, pediatriin potilaisiin kohdistuva altistus vaikutti olevan vastaava kuin aikuisilla potilailla. Tulokset viittaavat myös siihen, ettei annosvasteessa oletettavasti ole suuria poikkeamia.

Tutkimuksessa, jossa 26 pediatrialle hypertensiopotilaalle (1–16-vuotiaita) annettiin kerta-annos valsartaanisuspensiota (keskiarvo: 0,9–2 mg/kg, enimmäisannos 80 mg), oli valsartaanin puhdistuma (litraa/h/kg) yhdenmukainen koko 1–16-vuotiaiden ikäryhmässä ja samankaltainen kuin samaa lääkemuotoa saaneilla aikuisilla.

#### *Geneettinen polymorfismi*

OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien (myös rosuvastatiinin) soluunottoon. Potilailla, joilla on SLCO1B1- (OATP1B1-) ja/tai ABCG2- (BCRP-) polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1 c.521CC- ja ABCG2 c.421AA -polymorfismit liittyvät suurempaan rosuvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna SLCO1B1 c.521TT- tai ABCG2 c.421CC -genotyyppiin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiininomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä rosuvastatiiniannosta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Valmisteen käyttöä ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Valsartaania ei siksi suositella käytettäväksi näille potilaille. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos pediatrian potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat  $\text{mg/m}^2$  -vertailussa noin 18-kertaisia ihmisen suurimpiin suositusannoksiin verrattuna (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienemiseen ja munuaisten hemodynaamikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyyppipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat  $\text{mg/m}^2$  -vertailussa noin 6- ja 18-kertaisia ihmisen suurimpiin suositusannoksiin verrattuna (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren ureatyyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

#### *Pediatriset potilaat*

Vastasyntyneille/nuorille rotille (7. syntymän jälkeisestä päivästä 70. syntymän jälkeiseen päivään) päivittäin suun kautta annetut niinkin pienet valsartaaniannokset kuin 1 mg/kg/vrk (systeemisen altistuksen perusteella noin 10–35 % pediatrisille potilaille suositellusta enimmäisannoksesta 4 mg/kg/vrk) aiheuttivat pysyvän, korjaantumattoman munuaisvaurion. Edellä mainitut vaikutukset edustavat angiotensinikonvertaasin estäjien ja angiotensiini II tyyppin 1 -reseptorin salpaajien odotettavissa olevia ylikorostuneita farmakologisia vaikutuksia. Tällaisia vaikutuksia havaitaan, jos rotat saavat hoitoa 13 ensimmäisen syntymänjälkeisen päivän aikana.

Tämä ajanjakso vastaa 36. raskausviikkoa ihmisellä, ja se saattaa toisinaan jatkua ihmisellä 44. hedelmöittymisen jälkeiseen viikkoon saakka. Nuorilla rotilla tehdyssä valsartaanitutkimuksessa lääkettä annettiin päivään 70 saakka eikä vaikutuksia munuaisten kypsymiseen (4–6 viikkoa syntymän jälkeen) voida sulkea pois. Munuaisten toiminnallinen kypsyminen on ihmisen ensimmäisen elinvuoden ajan jatkuva prosessi. Siksi kliinistä merkitystä alle 1 vuoden ikäisille lapsille ei voida sulkea pois, mutta prekliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa mihinkään turvallisuusriskiin yli 1 vuoden ikäisillä lapsilla.

#### Rosuvastatiini

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisillä annoksilla esiin tulleita haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset pitkäkestoisen altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Lisääntymistoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tablettiydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Piidioksidi, kolloidinen vedetön  
Magnesiumstearaatti  
Mannitoli  
Povidoni K25  
Natriumlauryylisulfaatti  
Rautaoksidi, keltainen (E172)

*Kalvopäällyste (10 mg/80 mg ja 20 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit):*

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3000  
Talkki  
Rautaoksidi, punainen (E172)

*Kalvopäällyste (10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit):*

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3000  
Talkki  
Rautaoksidi, punainen (E172)  
Rautaoksidi, keltainen (E172)

*Kalvopäällyste (20 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit):*

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3000  
Talkki  
Rautaoksidi, keltainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (OPA/AI/PVC//AI): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Krka d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg/80 mg: 33840

20 mg/80 mg: 33841

10 mg/160 mg: 33842

20 mg/160 mg: 33843

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.10.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.1.2017