

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valarox 10 mg/80 mg comprimate filmate
Valarox 20 mg/80 mg comprimate filmate
Valarox 10 mg/160 mg comprimate filmate
Valarox 20 mg/160 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Valarox 10 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și valsartan 80 mg.

Valarox 20 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și valsartan 80 mg.

Valarox 10 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și valsartan 160 mg.

Valarox 20 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și valsartan 160 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	comprimate filmate 10 mg/80 mg	comprimate filmate 20 mg/80 mg	comprimate filmate 10 mg/160 mg	comprimate filmate 20 mg/160 mg
lactoză	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Valarox 10 mg/80 mg comprimate filmate: comprimate filmate rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz închis, cu margini teșite, marcate cu K4 pe o față. Diametrul: 8,7–9,3 mm.

Valarox 20 mg/80 mg comprimate filmate: comprimate filmate în formă de capsulă, ușor biconvexe, de culoare roz închis, marcate cu K3 pe o față. Dimensiuni: 14,7–15,3 mm x 6,7–7,3 mm.

Valarox 10 mg/160 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz închis, marcate cu K2 pe o față. Dimensiuni: 16,7–17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

Valarox 20 mg/160 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galben-brun, marcate cu K1 pe o față. Dimensiuni: 16,7–17,3 mm x 7,7–8,3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Valarox este indicat ca tratament de substituție pentru pacienții care răspund adecvat la terapia cu valsartan și rosuvastatină, administrate individual, și se administrează în combinație, în aceleași doze, în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții adulți care prezintă un risc înalt de evenimente cardiovasculare (pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare majore) sau care prezintă următoarele afecțiuni concomitente:

- hipercolesterolemie primară (de tip IIa, inclusiv hipercolesterolemie heterozigotă familială) sau dislipidemie mixtă (tip IIb),
- hipercolesterolemie homozigotă familială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de începerea tratamentului, pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipocolesterolemiat standard, care trebuie continuat și în timpul tratamentului.

Doza recomandată de Valarox este de un comprimat pe zi.

Combinația cu doză fixă nu este recomandată pentru tratamentul inițial.

Înainte de trecerea la tratamentul cu Valarox, pacienții trebuie să fie stabili clinic sub terapia cu substanțele active administrate concomitent și individual. Doza de Valarox trebuie să fie aceeași cu doza componentelor administrate individual, la momentul trecerii la Valarox.

Dacă este necesară modificarea dozei oricărei substanțe active din combinația în doză fixă, din orice motiv (de exemplu, afecțiuni nou-diagnosticate, modificarea stării clinice sau ca urmare a unei interacțiuni medicamentoase), se va trece din nou la administrarea componentelor în monoterapie, pentru determinarea dozei.

Informații adiționale pentru grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Utilizarea Valarox la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată pentru toate concentrațiile. (Vezi pct. 4.3 și pct. 5.2).

La pacienții adulți cu clearance-ul creatininei > 10 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2). Utilizarea concomitentă a valsartanului cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu scoruri Child-Pugh de 7 sau mai mici nu s-a constatat creșterea expunerii sistemice la rosuvastatină. Cu toate acestea, creșterea expunerii sistemice a fost observată la pacienții cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 (vezi pct. 5.2). La acești pacienți trebuie avută în vedere evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4). Nu există experiență clinică la pacienți cu scoruri Child-Pugh peste 9. Valarox este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3), insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și la pacienții cu colestată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestată, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan.

Rasă

La subiecții asiatici a fost observată creșterea expunerii sistemice (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Polimorfism genetic

Se știe că prezența anumitor tipuri de polimorfism genetic poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi pct. 5.2). La pacienții cu astfel de tipuri cunoscute de polimorfism, se recomandă administrarea unor doze zilnice mai mici de rosuvastatină.

Tratament concomitent

Rosuvastatina reprezintă substrat al unor proteine de transport (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (incluzând rbdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot crește concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5). Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerație a unui tratament alternativ și, dacă este necesar, terapia cu rosuvastatină poate fi întreruptă. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente și rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozelor de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Valarox la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Valarox nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- La pacienții cu boală hepatică activă, incluzând creșterea inexplicabilă, persistentă, a valorilor plasmatice ale transaminazelor și orice creștere a valorilor plasmatice ale transaminazelor care depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN).
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- Miopatie.
- Administrare concomitentă cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).
- Administrare concomitentă cu tratament cu ciclosporină.
- În timpul sarcinii și alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive corespunzătoare.
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestată.
- Administrarea concomitentă de valsartan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte renale

Proteinuria, evidențiată prin teste de tip "dipstick" și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în particular 40 mg, și în cele mai multe cazuri a fost tranzitorie sau intermitentă. Proteinuria nu s-a demonstrat a fi un factor predictiv al unei afecțiuni renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). Incidența raportărilor de reacții adverse severe renale la

utilizarea dozei de 40 mg, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, este mai mare. În cazul pacienților tratați cu doze de 30 mg sau 40 mg, la efectuarea controlului de rutină trebuie avută în vedere și evaluarea funcției renale.

În prezent, nu există date despre utilizarea în siguranță la pacienții cu clearance-ul creatininei < 10 ml/min și la pacienții care efectuează dializă, de aceea valsartanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. La pacienții cu clearance-ul creatininei > 10 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2). Utilizarea concomitentă a ARA II - inclusiv valsartan - sau a IECA cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Stenoza arterei renale

La pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoza arterei renale pe rinichi unic, nu a fost stabilită siguranța utilizării valsartanului.

Administrarea de scurtă durată a valsartanului la doisprezece pacienți cu hipertensiune arterială renovasculară secundară unei stenoze renale unilaterale nu a indus nicio modificare semnificativă a hemodinamicii renale, a concentrațiilor plasmatice ale creatininei sau concentrațiilor plasmatice ale ureei (BUN). Cu toate acestea, deoarece medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron pot crește concentrațiile plasmatice ale ureei și creatininei la pacienții cu stenoză arterială renală unilaterală, se recomandă monitorizarea funcției renale a pacienților tratați cu valsartan.

Transplant renal

În prezent nu există date asupra siguranței utilizării valsartanului la pacienții cu transplant renal recent.

Hiperkaliemie

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, înlocuitori de sare ce conțin potasiu sau alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (heparină, etc.). Dacă este necesar, se recomandă monitorizarea potasemiei.

Pacienți cu depleție de sodiu și/sau hipovolemie

În cazuri rare, după inițierea tratamentului cu valsartan la pacienții cu depleție severă de sodiu și/sau volemică, cum sunt cei care utilizează doze mari de diuretice, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Înainte de inițierea tratamentului cu valsartan, trebuie corectate depleția de sodiu și/sau depleția volemică, de exemplu prin reducerea dozei de diuretic.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, ca mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză la toate dozele și în special la doze de peste 20 mg. În foarte rare cazuri, a fost raportată rabdomioliza la asocierea de ezetimib și inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Interacțiunea farmacodinamică nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.5) și la utilizarea acestei asocieri, este necesară precauție. Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența rabdomiolizei asociate cu utilizarea de rosuvastatină este mai mare la utilizarea dozei de 40 mg, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului.

Determinarea valorilor creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie măsurată după efectuarea unor exerciții fizice intense sau în prezența unei cauze evidente care ar putea să ducă la creșterea valorilor CK și care ar putea modifica interpretarea rezultatului. În cazul în care concentrațiile plasmatice inițiale ale CK sunt crescute în mod semnificativ ($> 5 \times \text{LSVN}$), trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare inițială de $> 5 \times \text{LSVN}$, atunci tratamentul nu trebuie început.

Înainte de tratament

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Valarox trebuie recomandat cu prudență la pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Astfel de factori includ:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau a fibraților
- consum exagerat de alcool etilic
- vârstă > 70 ani
- situații în care poate apare o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- utilizarea concomitentă a fibraților.

La acești pacienți, riscul trebuie evaluat în funcție de posibilele beneficii ale tratamentului și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă valorile CK sunt semnificativ crescute față de valorile bazale ($> 5 \times \text{LSVN}$) tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat durerile musculare inexplicabile, hipotonia musculară sau crampele, mai ales dacă acestea se asociază cu stare de rău general sau febră. La acești pacienți trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă: concentrațiile plasmatice ale CK sunt mult crescute ($> 5 \times \text{LSVN}$) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar și în cazul în care concentrațiile plasmatice ale CK sunt ≤ 5 ori limita superioară a normalului). Dacă simptomele se remit și concentrațiile plasmatice ale CK revin la normal, atunci trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu Valarox sau cu un alt inhibitor de HMG-CoA reductază, în cea mai mică doză și sub o monitorizare atentă. Monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale CK la pacienții asimptomatici nu este justificată. Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrozantă prin mecanism imunitar (IMNM) în timpul sau după tratamentul cu unele statine, inclusiv rosuvastatină. IMNM este caracterizat clinic prin astenie musculară proximală și creșterea concentrațiilor plasmatice ale CK, care persistă, chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

În studiile clinice, la numărul mic de pacienți tratați cu rosuvastatină și un alt tratament concomitent, nu s-a înregistrat o incidență mai mare a efectelor asupra musculaturii scheletice. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, concomitent cu fibrați cum este gemfibrozilul, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolidice s-a constatat o incidență crescută a miozitei și miopatiei. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie, atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. De aceea, asocierea Valarox cu gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul privind scăderea suplimentară a concentrației plasmatice de lipide prin administrarea asociată de Valarox și fibrați sau niacină trebuie atent evaluat față de potențialele riscuri ale acestei asocieri. Dozele de 30 mg și 40 mg sunt contraindicate la utilizare concomitentă cu fibrați (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Valarox nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic în administrare sistemică sau într-un interval de 7 zile după întreruperea tratamentului cu acidul fusidic. La pacienții la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au existat rapoarte de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții la care s-au administrat acid fusidic și statine în combinație (vezi pct. 4.5). Dacă prezintă vreun simptom de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate musculară, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului.

Terapia cu statine poate fi reintrodusă la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În situații excepționale, în cazul în care este nevoie de administrare sistemică prelungită de acid fusidic, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente de Valarox și acid fusidic trebuie luată în considerare numai în cazuri individuale și sub supraveghere medicală atentă.

Valarox nu trebuie utilizat la nici un pacient care prezintă o afecțiune acută, severă, sugestivă pentru miopatie sau cu predispoziție de a dezvolta insuficiență renală secundară rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatisme, tulburări severe metabolice, endocrine și electrolitice; crize convulsive necontrolate).

Miastenia gravis și miastenie ocular

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Tratamentul cu Valarox trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea rosuvastatinei, au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, administrarea Valarox trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Valarox, cum sunt SSJ și sindromul DRESS, tratamentul cu Valarox nu mai trebuie reluat niciodată la pacientul respectiv.

Efecte hepatice

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Valarox trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau au antecedente de boală hepatică.

Se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice înainte de începerea tratamentului și la 3 luni după începerea tratamentului. În cazul în care concentrația plasmatică a transaminazelor este de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului, tratamentul cu Valarox trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă. Incidența reacțiilor hepatice severe (în principal constând în creșterea transaminazelor hepatice) este mai mare în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, pentru doza de 40 mg.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară determinată de hipotiroidism sau sindrom nefrotic, afecțiunea de bază trebuie tratată înaintea începerii tratamentului cu Valarox.

Rasă

Rezultatele studiilor de farmacocinetică arată o creștere a expunerii la pacienții de rasă asiatică, comparativ cu cei de rasă albă (vezi pct. 4.2, pct. 4.3 și pct. 5.2).

Inhibitorii de proteaze

La pacienții la care s-au administrat concomitent rosuvastatină și diverși inhibitori ai proteazelor în asociere cu ritonavir, a fost observată creșterea concentrațiilor plasmatiche ale rosuvastatinei. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii nivelului de lipide prin utilizarea rosuvastatinei la pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează, cât și posibilitatea de a avea concentrații plasmatiche de rosuvastatină crescute la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu inhibitori de protează decât dacă doza de rosuvastatină este ajustată. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Afecțiune pulmonară interstițială

La utilizarea unor statine, în special la utilizare îndelungată, au fost raportate cazuri excepțional de rare de

afecțiuni pulmonare interstițiale (vezi pct. 4.8). Tabloul clinic poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, pierdere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient dezvoltă o pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Există unele dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar între 5,6 – 6,9 mmol/l, IMC > 30kg/m², valori crescute ale trigliceridemieii, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic în acord cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența totală raportată a apariției diabetului zaharat a fost de 2,8% în grupul tratat cu rosuvastatină și de 2,3% pentru grupul tratat cu placebo, mai ales în cazul pacienților cu glicemia à jeun de 5,6 – 6,9 mmol/l.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, deoarece sistemul lor renină-angiotensină nu este activat.

Stenoza valvei aortice și mitrale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Similar tuturor vasodilatoarelor, la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CHO), se recomandă precauție specială.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Antecedente de angioedem

Angioedemul, inclusiv edemul laringian și glotic, ce determină obstrucția căilor aeriene și/sau edemul feței, buzelor, faringelui, și/sau al limbii, a fost raportat la pacienții tratați cu valsartan; unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA. Tratamentul cu Valarox trebuie întrerupt imediat la pacienții care dezvoltă angioedem, și Valarox nu mai trebuie readministrat.

Valarox conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de Valarox

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu Valarox și alte medicamente.

Legate de valsartan

Blocajul dublu al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) cu ARAII, IECA sau aliskiren

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiu

În timpul utilizării concomitente de litiu și inhibitori ECA, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și creșteri ale toxicității acestuia. Din cauza lipsei datelor asupra utilizării concomitente de valsartan și litiu, această administrare concomitentă nu este recomandată. În cazul în care administrarea concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare ce conțin potasiu, care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu

Dacă este necesară utilizarea concomitentă de valsartan și medicamente care afectează concentrațiile plasmatice ale potasiului, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Utilizare concomitentă care necesită precauție

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și AINS neselective

Administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina atenuarea efectului antihipertensiv. Mai mult, utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina creșterea riscului de agravare a funcției renale și la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Prin urmare, se recomandă monitorizarea funcției renale la inițierea tratamentului, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Transportori hepatici

Datele *in vitro* indică faptul că valsartanul este substrat metabolic al transportorului hepatic de influx OATP1B1/OATP1B3 și al transportorului hepatic de eflux MRP2. Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Administrarea concomitentă de inhibitori ai transportorului de influx (de exemplu rifampicina, ciclosporină) sau transportorului de eflux (de exemplu ritonavir) poate crește expunerea sistemică la valsartan. Se recomandă atenție adecvată la inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu astfel de medicamente.

Alte interacțiuni

În studiile de interacțiune medicamentoasă cu valsartan, nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic cu următoarele medicamente: cimetidină, warfarină, furosemidă, digoxină, atenolol, indometacină, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

Copii și adolescenți

În cazul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți, în care tulburările renale consecutive sunt obișnuite, se recomandă precauție la utilizarea concomitentă de valsartan și alte medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care pot determina creșterea potasemiei. Trebuie monitorizată cu atenție funcția renală și potasemia.

Legate de rosuvastatină

Efectele altor medicamente asupra rosuvastatinei

Inhibitorii de transport:

Rosuvastatina este substrat al anumitor proteine de transport, incluzând transportorul hepatic de captare

OATP1B1 și a transportorului hepatic de eflux BCRP. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei împreună cu medicamente care inhibă activitatea proteinelor de transport poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei și la creșterea riscului de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4, și 4.5, tabelul 1).

Ciclosporină:

În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale rosuvastatinei au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi Tabelul 1).

Rosuvastatina este contraindicată la pacienții la care se administrează concomitent ciclosporină (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nu a afectat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Inhibitori ai proteazelor:

Cu toate că nu se cunoaște exact mecanismul interacțiunii, utilizarea concomitentă a unui inhibitor de protează poate determina o creștere puternică a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi Tabelul 1). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă la voluntari tineri de rosuvastatină 10 mg și o combinație de doi inhibitori ai proteazelor (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg), a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori, respectiv șapte ori, a ASC și, respectiv, C_{max} a rosuvastatinei la starea de echilibru. Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și unele combinații de inhibitori ai proteazelor poate fi luată în considerare numai după ajustarea atentă a dozelor de rosuvastatină, în funcție de creșterea așteptată a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Gemfibrozil și alte hipolipemiante:

Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat creșterea de 2 ori a C_{max} și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative în cazul administrării concomitente de fenofibrat, totuși poate apărea o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și doze hipolipemiante (≥ 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic) cresc riscul de miopatie, atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, probabil datorită faptului că aceștia pot produce miopatie și în monoterapie. Dozele de 30 mg și 40 mg sunt contraindicate la utilizarea concomitentă a fibraților (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, acești pacienți trebuie să utilizeze doza inițială de 5 mg.

Ezetimib:

Utilizarea concomitentă de rosuvastatină 10 mg și ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori a ASC pentru rosuvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică, privitor la reacțiile adverse, între Valarox și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Antiacide:

Administrarea simultană de rosuvastatină și o suspensie conținând un antiacid cu hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat scăderea concentrației plasmatice a rosuvastatinei de aproximativ 50%. Acest efect a fost mai mic, atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după Valarox. Nu a fost studiată importanța clinică a acestei interacțiuni.

Eritromicină:

Administrarea simultană de rosuvastatină și eritromicină a dus la scăderea cu 20% a ASC și scăderea cu 30% a C_{max} a rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale de către eritromicină.

Enzimele citocromului P450:

Rezultatele din studiile *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici inhibitor și nici inductor al izoenzimelor citocromului P₄₅₀. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste enzime. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase depinzând de metabolizarea mediată de citocromul P₄₅₀. Nu s-

au observat interacțiuni clinic semnificative nici între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau rosuvastatină și ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

Interacțiuni care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi și Tabelul 1):

Atunci când este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină și alte medicamente cunoscute că determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei, dozele de rosuvastatină trebuie scăzute. În cazul în care creșterea așteptată a ASC este de aproximativ 2 ori sau mai mare, tratamentul trebuie inițiat cu doza zilnică unică de 5 mg rosuvastatină. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât concentrațiile plasmatice de rosuvastatină așteptate să nu le depășească pe cele care apar după administrarea de rosuvastatină 40 mg pe zi, în monoterapie; de exemplu, la administrarea concomitentă cu gemfibrozil, trebuie administrată o doză zilnică de 20 mg rosuvastatină (creștere de 1,9 ori a ASC) și de 10 mg rosuvastatină, în cazul administrării concomitente cu asocierea atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori a ASC).

Ticagrelor: ticagrelor poate afecta excreția renală a rosuvastatinei, crescând riscul de acumulare a rosuvastatinei. Deși mecanismul exact nu este cunoscut, în unele cazuri, utilizarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a dus la scăderea funcției renale, creșterea concentrațiilor plasmatice de CPK și rbdmioliză.

Dacă se observă că medicamentul crește ASC a rosuvastatinei de mai puțin de 2 ori, doza inițială nu trebuie redusă, dar trebuie luate măsuri de precauție dacă se crește doza de rosuvastatină peste 20 mg.

Tabel 1. Efectul administrării concomitente a unor medicamente asupra concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare a efectului) din studiile clinice publicate

Creștere a ASC a rosuvastatinei de 2 ori sau mai mult de 2 ori		
Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei *
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg) + voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi, timp de 15 zile	10 mg, doză unică	de 7,4 ori ↑
Ciclosporină 75 mg până la 200 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni	10 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	de 7,1 ori ↑
Darolutamidă 600 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile	5 mg, doză unică	de 5,2 ori ↑
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, 14 zile	5 mg doză unică	3,8 ori ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, timp de 8 zile	10 mg, doză unică	de 3,1 ori ↑
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	2,7 ori ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi/dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică	2,6 ori ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg o dată pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	2,3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg o dată pe zi, 7 zile	2,2 ori ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 17 zile	20 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg la 24 ore	20 mg, doză unică	de 2 ori ↑
Creștere a ASC a rosuvastatinei de mai puțin de 2 ori		

Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei*
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	de 1,9 ori ↑
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	10 mg, doză unică	de 1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibilă	de 1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑**
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, timp de 14 zile	10 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	de 1,2 ori ↑**
Scădere a ASC a rosuvastatinei		
Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	20% ↓
Baicalină 50 mg de trei ori pe zi, timp de 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓
<p>*Datele prezentate prin "de x ori" reprezintă un raport simplu între administrarea concomitentă și monoterapia cu rosuvastatină. Datele prezentate ca raport procentual %, reprezintă diferența procentuală % relativă la monoterapia cu rosuvastatină.</p> <p>Creșterea este indicată prin "↑", iar scăderea, prin "↓",</p> <p>**Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune, cu doze diferite de rosuvastatină, tabelul indică cel mai semnificativ raport.</p> <p>ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp</p>		

Următoarele medicamente/combinații nu au avut un efect semnificativ clinic asupra raportului ASC a rosuvastatinei la administrarea concomitentă: aleglitazar 0,3 mg, timp de 7 zile; fenofibrat 67 mg de trei ori pe zi, timp de 7 zile; fluconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 11 zile; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 8 zile; ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile; rifampicină 450 mg o dată pe zi, timp de 7 zile; silimarină 140 mg de trei ori pe zi, timp de 5 zile.

Efectul rosuvastatinei asupra unor medicamente administrare concomitent

Antagoniști de vitamină K:

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea dozei de Valarox la pacienții tratați concomitent cu antagoniști de vitamină K (de exemplu warfarină sau alt anticoagulant cumarinic) pot duce la creșterea Raportului Internațional Normalizat (International Normalised Ratio - INR). Întreruperea tratamentului sau scăderea dozelor de Valarox poate duce la scăderea INR-ului. În astfel de situații, se impune monitorizarea valorilor INR.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (HRT-hormone replacement therapy):

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și, respectiv, 34%. Această creștere a concentrațiilor plasmatice trebuie avută în vedere când se aleg dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru subiecții care utilizează concomitent rosuvastatină și HRT și, de aceea, un efect similar nu poate fi exclus. Cu toate acestea, în studiile clinice, asocierea a fost frecvent utilizată la femei și a fost bine tolerată.

Alte medicamente

Digoxină:

Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică, nu sunt de așteptat interacțiuni clinice semnificative în cazul administrării concomitente de digoxină.

Acid fusidic:

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic și statine. Administrarea concomitentă a acestei asocieri poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale ambelor medicamente. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții care au primit această combinație. Dacă tratamentul cu acid fusidic este necesar, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4.

Copii și adolescenți:

Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă numai la adulți. Nivelul interacțiunilor medicamentoase la copii și adolescenți nu este cunoscut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Valarox este contraindicat în sarcină și alăptare.

Sarcina

Rosuvastatină

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare.

Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial al inhibării HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale aduc informații limitate despre toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne însărcinată în timpul utilizării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II (ARAI) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ. Este cunoscut faptul că tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Rosuvastatina se excretă în lapte la femela de șobolan. La om nu există date privind excreția în lapte (vezi pct. 4.3).

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea valsartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea valsartanului și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Fertilitatea

Valsartan nu prezintă efecte adverse asupra performanței reproductive la masculii sau femelele de șobolan, după administrarea unor doze de până la 200 mg/kg corp pe zi, ceea ce reprezintă de 6 ori doza maximă recomandată la om, în mg/m² (calculule presupun utilizarea unei doze orale de 320 mg/zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu Valarox privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule. În cazul conducerii vehiculelor și a folosirii utilajelor, trebuie să se țină cont de posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau fatigabilității.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care apar la administrarea rosuvastatinei sunt, în general, ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost excluși din cauza reacțiilor adverse.

În studiile clinice controlate la pacienți adulți cu hipertensiune arterială, incidența generală a reacțiilor adverse (RA) a fost comparabilă cu incidența în grupul la care s-a administrat placebo și corespunde farmacologiei valsartanului. Incidența RA nu a părut să depindă de doză sau de durata tratamentului și, de asemenea, nici de sex, vârstă sau rasă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe baza datelor din studiile clinice și experiența vastă după punerea pe piață, următorul tabel prezintă profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și sisteme de organe (SO).

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 2. RA raportate în studiile clinice, în perioada de după punerea pe piață și în urma investigațiilor de laborator sunt prezentate mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Valsartan	Rosuvastatină
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Scăderea hemoglobinemiei, scăderea hematocritului, neutropenie	Cu frecvență necunoscută	-

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem	-	Rare
	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv boala serului	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări endocrine</i>	Diabet zaharat ¹	-	Frecvente
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Creșterea potasemiei, hiponatremie	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări psihice</i>	Depresie	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli, cefalee	-	Frecvente
	Polineuropatie, pierderea memoriei	-	Foarte rare
	Neuropatie periferică, tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și coșmaruri)	-	Cu frecvență necunoscută
	Miastenia gravis	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>	Miastenie oculară	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Vertij	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări vasculare</i>	Vasculită	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Dispnee	-	Cu frecvență necunoscută
	Tuse	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Durere abdominală	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Greață	-	Frecvente
	Constipație	-	Frecvente
	Pancreatită	-	Rare
	Diaree	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hepatită	-	Foarte rare
	Icter	-	Foarte rare
	Creșterea concentrațiilor transaminazelor hepatice	-	Rare
	Creșterea concentrației enzimelor hepatice, incluzând creșterea bilirubinemiei	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Urticarie	-	Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Cu frecvență necunoscută
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută	-
	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Miopatie (inclusiv miozită), sindrom asemănător lupusului, ruptură musculară	-	Rare

	Rabdomioliză	-	Rare
	Artralgie	-	Foarte rare
	Miopatie necrozantă mediată imunitar	-	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări tendinoase, uneori complicate prin ruptură de tendon	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Hematurie	-	Foarte rare
	Deficiență și insuficiență renală, creșterea creatininemiei	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Ginecomastie	-	Foarte rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie	-	Frecvente
	Edem	-	Cu frecvență necunoscută
	Fatigabilitate	Mai puțin frecvente	-

¹ Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6 - 6,9$ mmol /l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemieii, hipertensiune arterială).

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efecte renale: proteinuria, evidențiată prin teste de tip "dipstick" și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Modificări ale proteinelor urinare de la "absente" sau "urme", la "++" sau mai mult, au fost observate la mai puțin de 1% din pacienți, după o perioadă de tratament cu 10 mg și 20 mg, și la aproximativ 3% din pacienții tratați cu 40 mg. O creștere minoră a modificărilor de la "absente" sau "urme" la "+" s-a observat la doze de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria a scăzut sau a dispărut spontan în timpul tratamentului și nu s-a demonstrat a fi un factor predictiv de afecțiune renală acută sau progresivă.

La pacienți tratați cu rosuvastatină a fost observată hematurie, însă studiile clinice au arătat că apariția este rară.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice: ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la pacienții tratați cu rosuvastatină la toate dozele, dar mai frecvent la doze > 20 mg, au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgia necomplicată, mioopia (inclusiv miozită), și, rareori, rabdomioliza care, ocazional, a fost asociată cu afectarea funcției renale.

La un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatică de CK proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. În cazul în care concentrațiile plasmatică de CK sunt crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Efecte la nivel hepatic: ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea transaminazelor proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

La utilizarea unor statine au fost descrise următoarele reacții adverse:

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepțional de rare de pneumonie interstițială, mai ales în cazul unui tratament îndelungat (vezi pct. 4.4)

Incidența cazurilor de rabdomioliză, reacții adverse renale severe și reacții adverse hepatice (reprezentate mai

ales de creșterea transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

Copii și adolescenți

Creșterea creatinkinazei de peste 10 x LSVN și simptomele musculare după efort fizic sau creșterea activității fizice au fost observate mai frecvent într-un studiu clinic de 52 săptămâni, în care s-au făcut comparații între copii și adulți (vezi pct. 4.4). Din alt punct de vedere, profilul siguranței rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu valsartan poate determina hipotensiune arterială marcată, care poate induce scăderea nivelului conștienței, colaps circulator și/sau șoc.

Tratament

Măsurile terapeutice depind de perioada care a trecut de la ingestie și tipul și severitatea simptomelor, stabilizarea circulatorie fiind de importanță majoră.

În caz de hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și trebuie efectuată corecția volemiei. Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

Nu există tratament specific în caz de supradozaj în cazul rosuvastatinei. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsurile de susținere adecvate. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice și a concentrațiilor plasmatice de CK. Este puțin probabil ca hemodializa să aducă vreun beneficiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipocolesterolemizante și hipotrigliceridemizante; inhibitori ai HMG-CoA reductazei, alte combinații, codul ATC: C10BX10.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist specific, activ și potent al receptorului angiotensinei II (Ang II) cu administrare orală. Acționează selectiv asupra subtipului de receptor AT₁ care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute ale Ang II, după blocarea receptorului AT₁ prin valsartan, pot stimula receptorii liberi AT₂, care prezintă funcții antagoniste efectelor receptorilor AT₁ asupra vaselor sanguine. Valsartanul nu are nicio activitate parțial agonistă asupra receptorilor AT₁ și prezintă o afinitate mai mare (de aproximativ 20 000 ori) pentru receptorul AT₁, decât pentru receptorul AT₂. Valsartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonali sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub numele de kininaza II, care transformă Ang I în Ang II și

degradează bradikinină. Deoarece nu prezintă efect asupra ECA și nu potențează bradikinină sau substanța P, antagoniștii angiotensinei II sunt puțin probabil asociați cu tusea. În studiile clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei uscate a fost semnificativ mai mică ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan, decât la cei tratați cu un inhibitor ECA (2,6%, comparativ cu 7,9%). Într-un studiu clinic la pacienți cu istoric de tuse uscată în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, 19,5% dintre subiecții în tratament cu valsartan și 19,0% dintre cei în tratament cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$).

Hipertensiune arterială

Administrarea valsartanului la pacienți cu hipertensiune arterială determină scăderea acesteia, fără modificarea frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei singure doze orale, efectul antihipertensiv apare în decurs de 2 ore, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă peste 24 ore de la administrare. La administrarea unor doze repetate, efectul antihipertensiv este substanțial după două săptămâni, iar reducerea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4 săptămâni și se menține în timpul unui tratament îndelungat. În asociere cu hidroclorotiazida se obține o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiunea arterială de rebound sau alte evenimente adverse clinice.

Altele: blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Rosuvastatină

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima cheie în procesul de transformare a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul receptorilor LDL de pe suprafața celulelor hepatice, crescând captarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică de VLDL, reducând în acest mod numărul total al particulelor de VLDL și LDL.

Rosuvastatina scade concentrațiile crescute de LDL-colesterol, colesterol total și trigliceride și crește HDL-colesterolul. De asemenea, rosuvastatina scade Apo-B, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 2). Rosuvastatina reduce, de asemenea, rapoartele LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, Apo-B/ApoA-I.

Tabel 2. Răspunsul pacienților cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) în funcție de doză (modificarea procentuală medie față de valoarea inițială ajustată)

Doză	N	LDL-C	Total-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

Efectul terapeutic se obține într-o săptămână de la începerea tratamentului și 90% din răspunsul maxim este atins după 2 săptămâni. Răspunsul maxim este atins de obicei după 4 săptămâni și se menține ulterior.

Rosuvastatina este eficace la adulții cu hipercolesterolemie, cu și fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și la anumite populații cum sunt diabeticii, sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Prin analiza datelor cumulate din studiile de fază III, rosuvastatina s-a demonstrat a fi eficace la majoritatea pacienților cu hipercolesterolemie de tip IIa și IIb (valoarea inițială medie a LDL-C de aproximativ 4,8 mmol/l), atunci când tratamentul a urmărit atingerea valorilor țintă recomandate de către Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS; 1998); aproximativ 80% din pacienții tratați cu 10 mg au atins nivelurile țintă recomandate de EAS pentru LDL-C (< 3 mmol/l).

Într-un studiu mare care a inclus 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatina în doze între 20 mg și 80 mg cu proiect de tatonare a dozelor. Toate dozele s-au demonstrat a avea efecte favorabile asupra parametrilor lipidici și asupra valorilor țintă terapeutice. După creșterea treptată până la o doză zilnică de 40 mg (la 12 săptămâni de tratament), concentrația LDL-C s-a redus cu 53%. 33% din pacienți au atins valorile recomandate pentru LDL-C de către EAS (< 3 mmol/l).

Într-un studiu deschis, cu proiect de tatonare a dozelor, 42 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma homozigotă au fost evaluați privind răspunsul lor la tratamentul cu doze de 20-40 mg rosuvastatină. În toată populația, scăderea medie a valorilor LDL-C a fost de 22%.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, rosuvastatina a demonstrat o eficacitate suplimentară în ceea ce privește scăderea concentrației plasmatice a trigliceridelor, atunci când a fost administrată în asociere cu fenofibrat și în ceea ce privește creșterea concentrației plasmatice a HDL-C, atunci când a fost administrată în asociere cu niacina (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, placebo-controlat (METEOR) la 984 pacienți cu vârstă cuprinsă între 45 și 70 ani, cu risc scăzut de boală coronariană (definit ca risc Framingham < 10% pe o perioadă de 10

ani), cu valori medii ale LDL-colesterolului de 4,0 mmol/l (154.5 mg/dl), dar cu ateroscleroză subclinică (detectată prin testul CIMT - Carotid Intima Media Thickness) au fost repartizați randomizat la tratament cu rosuvastatină 40 mg o dată pe zi sau placebo, timp de 2 ani. Rosuvastatina a încetinit semnificativ rata de evoluție a grosimii intimei arterei carotidiene (CIMT) comparativ cu placebo cu -0,0145 mm/an [ÎI 95% - 0.0196, -0.0093; $p < 0,0001$]. Modificarea față de valorile bazale a fost de -0,0014 mm/an (-0.12%/an (fără semnificație statistică)) pentru rosuvastatină, comparativ cu evoluția de +0,0131 mm/an (1,12%/an ($p < 0,0001$)) pentru cei din grupul placebo. Nu a fost încă demonstrată relația directă între scăderea CIMT și reducerea riscului evenimentelor cardiovasculare. Grupele de populație studiate în METEOR prezintă risc scăzut pentru boală coronariană și nu reprezintă populația țintă pentru doza de rosuvastatină de 40 mg. Această doză trebuie prescrisă numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc cardiovascular înalt (vezi pct. 4.2). Pentru justificarea utilizării statinelor în prevenția primară, a fost efectuat un studiu de evaluare intervențională cu rosuvastatină (JUPITER), asupra efectelor rosuvastatinei asupra incidenței evenimentelor majore cardiovasculare aterosclerotice la 17 802 bărbați (≥ 50 ani) și femei (≥ 60 ani).

Participanții la studiu au fost repartizați randomizat la tratament cu placebo ($n = 8\ 901$) sau rosuvastatină 20 mg o dată pe zi ($n = 8\ 901$) și au fost urmăriți, în medie, timp de 2 ani.

Concentrația de LDL-colesterol a fost redusă cu 45% ($p < 0,001$) în grupul tratat cu rosuvastatină, comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Într-o analiză *post-hoc* a unor subgrupe de pacienți cu risc crescut cu scor de risc Framingham de bază $> 20\%$ (1 558 subiecți), s-a observat o reducere semnificativă a obiectivului combinat de mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct de miocard ($p = 0,028$) la tratamentul cu rosuvastatină versus placebo. Reducerea absolută a ratei riscului de eveniment per 1 000 pacient-ani a fost de 8,8. În cadrul acestui grup de risc înalt, mortalitatea totală a rămas nemodificată ($p = 0,193$). Într-o analiză *post-hoc* a unor subgrupe de pacienți cu risc crescut (9 302 subiecți) cu un scor de risc de bază de $\geq 5\%$ (extrapolat pentru a include subiecți cu vârsta de peste 65 ani), s-a observat o reducere semnificativă a obiectivului combinat final de mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct de miocard ($p = 0,0003$) la grupul tratat cu rosuvastatină, față de cel tratat cu placebo. Reducerea absolută a ratei riscului de eveniment per 1 000 pacient-ani a fost de 5,1. În cadrul acestui grup de risc înalt, mortalitatea totală a rămas nemodificată ($p = 0,076$).

În studiul JUPITER, 6,6% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină și 6,2% dintre subiecții tratați cu placebo au întrerupt studiul din cauza unui eveniment advers. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului au fost: mialgie (0,3% la rosuvastatină, 0,2% la placebo), durere abdominală (0,03% la rosuvastatină, 0,02% la placebo) și erupție cutanată tranzitorie (0,02% la rosuvastatină, 0,03% la placebo). Cele mai frecvente reacții adverse cu proporție mai mare sau egală cu grupul placebo au fost: infecție urinară (8,7% la rosuvastatină, 8,6% la placebo), nazofaringită (7,6% la rosuvastatină, 7,2% la placebo), durere dorsală (7,6% la rosuvastatină, 6,9% la placebo) și mialgie (7,6% la rosuvastatină, 6,6% la placebo).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Valsartan

După administrarea orală a valsartanului, concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 2-4 ore în cazul comprimatelor și după 1-2 ore în cazul soluției orale. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% în cazul comprimatelor și de 39% în cazul soluției orale. Alimentele scad expunerea (măsurată prin ASC) la valsartan cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că după 8 ore, concentrațiile plasmatiche ale valsartanului sunt similare în cazul administrării cu sau fără alimente. Scăderea ASC nu influențează semnificativ efectul terapeutic, prin urmare, valsartanul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Rosuvastatină

Concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină se ating după 5 ore de la administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție

Valsartan

La starea de echilibru, volumul de distribuție al valsartanului administrat intravenos este de aproximativ 17 l, ceea ce arată că distribuția în țesuturi nu este importantă. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (94-97 %), mai ales de albuminele serice.

Rosuvastatină

Rosuvastatina este captată extensiv de ficat, care este principalul loc de sinteză a colesterolului și al clearance-ului LDL-C. Volumul aparent de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină se leagă de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare

Valsartan

Valsartanul nu este intens metabolizat, lucru dovedit prin procentul de metaboliți de aproximativ 20%. În plasmă a fost identificat un hidroximetabolit, la concentrații scăzute (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv farmacologic.

Rosuvastatină

Rosuvastatina este metabolizată limitat (de aproximativ 10%). Studiile *in vitro* asupra metabolismului, în care s-au folosit hepatocite umane au arătat că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea dependentă de citocromul P₄₅₀. Principala izoenzimă implicată a fost CYP2C9, iar izoenzimele 2C19, 3A4 și 2D6 au fost implicate într-o măsură mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt N-desmetil și lacton-metaboliții. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce metabolitul lactonă este considerat inactiv clinic. Rosuvastatina este responsabilă de inhibarea activității a mai mult de 90% din HMG-CoA reductaza circulantă.

Eliminare

Valsartan

Valsartanul prezintă o cinetică multi-exponențială ($t_{1/2\alpha} < 1$ oră și $t_{1/2\beta}$ de aproximativ 9 ore). Valsartanul este eliminat prin excreție în materiile fecale (aproximativ 83% din doză) și pe cale renală, în urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemodificată. După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

Rosuvastatină

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină se excretă nemodificată în materiile fecale (constând în substanță activă absorbită și neabsorbită), iar restul este excretată prin urină. Aproximativ 5% este excretată nemodificat prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 20 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea unor doze mai mari. Media geometrică a clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație 21,7%). Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, captarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest sistem de transport este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate/non-liniaritate

Rosuvastatină

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza administrată. Administrarea mai multor doze zilnice nu este urmată de modificări ale parametrilor farmacocinetici.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstă și sex

Nu s-a constatat nici o modificare semnificativă clinic, legată de vârstă sau de sex, în ceea ce privește farmacocinetica rosuvastatinei la adulți. Farmacocinetica rosuvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă a fost similară celei a voluntarilor tineri (vezi “Copii și adolescenți”, de mai jos).

La unii pacienți vâstnici activitatea antihipertensivă a valsartanului a fost mai mare decât la pacienții tineri; cu toate acestea, această diferență nu a avut vreo semnificație clinică.

Rasă

Studiile de farmacocinetică au aratat o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} la pacienții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni) comparativ cu pacienții de rasă albă; populațiile asiatice-îndiene prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} . O analiză populațională de farmacocinetică la pacienții de rasă albă și neagră nu a arătat diferențe clinic relevante ale parametrilor farmacocinetici.

Insuficiență renală

Într-un studiu efectuat la pacienți în diferite grade ale insuficienței renale, insuficiența renală ușoară până la moderată nu influențează concentrația plasmatică a rosuvastatinei sau a metabolitului său N-desmetil. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul la creatinină < 30 ml/min) au prezentat o concentrație plasmatică de rosuvastatină de 3 ori mai mare și o concentrație plasmatică a metabolitului N-desmetil de 9 ori mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, la starea de echilibru, la pacienții care efectuează hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari comparativ cu voluntarii sănătoși.

Așa cum era de așteptat în cazul unui medicament la care clearance-ul renal reprezintă numai 30% din clearance-ul plasmatic total, nu a fost observată o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei: > 10 ml/min). În prezent, la pacienții cu clearance-ul creatininei < 10 ml/min și la pacienți dializați nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea în siguranță a medicamentului, de aceea valsartanul trebuie utilizat cu precauție pentru acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4). Valsartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice și este puțin probabil să fie îndepărtat prin dializă.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu efectuat la pacienți cu diferite grade de afectare hepatică, nu s-a evidențiat creșterea expunerii la rosuvastatină la pacienții cu un scor Child-Pugh de 7 sau mai mic. Cu toate acestea, 2 pacienți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină de cel puțin de 2 ori mai mare comparativ cu pacienții care prezentau scoruri Child-Pugh mai mici. Nu au fost studiați pacienți cu scoruri Child-Pugh mai mari de 9.

Aproximativ 70% din valsartan este eliminat prin bilă, în principal sub formă nemodificată. Valsartanul nu suferă nicio biotransformare notabilă. Aria de sub curba concentrațiilor plasmatice ale valsartanului în funcție de timp, ASC, a fost în medie de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, în comparație cu voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, nu s-a observat o corelație între concentrațiile plasmatice de valsartan și gradul disfuncției hepatice. Administrarea valsartanului nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie heterozigotă familială cu vârstă de 10 ani până la 17 ani nu prezintă caracteristici specifice. Un studiu farmacocinetic cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) la 18 copii și adolescenți a demonstrat că nivelul concentrației

plasmatică la copii și adolescenți este comparabil sau mai mic decât la pacienții adulți. În plus, rezultatele arată că nu se așteaptă devieri mari de la proporționalitatea dozei.

Într-un studiu cu 26 pacienți hipertensivi copii cu vârsta de 1 până la 16 ani, la care s-a administrat o doză unică de valsartan suspensie (în medie 0,9 până la 2 mg/kg, cu o doză maximă de 80 mg), clearance-ul (litri/oră/kg) valsartanului a fost același în cadrul întregii grupe de vârstă 1-16 ani și similar adulților care au primit aceeași formulare farmaceutică.

Polimorfisme genetice

Distribuția inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatină, presupune implicarea proteinelor de transport OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există riscul creșterii concentrațiilor plasmatică ale rosuvastatinei. Polimorfismele individuale ale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o creștere a expunerii la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Această repartiție pe genotipuri specifice nu a fost stabilită în practica clinică, dar la pacienții cu astfel de tipuri cunoscute de polimorfism, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină.

Insuficiență renală

Nu a fost studiată utilizarea valsartanului la pacienți copii cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min și la cei dializați, de aceea valsartanul nu este recomandat la aceste grupe de pacienți. La pacienți copii cu clearance-ul creatininei > 30 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Se recomandă monitorizarea cu atenție a funcției renale și a potasemiei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Valsartan

Datele non-clinice din studiile convenționale asupra siguranței farmacologice, toxicității la doze repetate, genotoxicității și potențialului carcinogen nu au evidențiat vreun pericol deosebit pentru om.

Puii de șobolani din mame tratate cu doze toxice zilnice de 600 mg/kg în timpul ultimului trimestru de gestație și în perioada de alăptare, au prezentat o rată de supraviețuire ușor redusă, o creștere mai redusă în greutate și o ușoară întârziere a dezvoltării (detășare auriculară și deschiderea canalului extern) (vezi pct. 4.6). Dozele administrate la șobolani (600 mg/kg pe zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate ca mg/m² suprafață (calculule presupun o doză orală de 320 mg/zi, pentru un pacient de 60 kg).

În studiile non-clinice asupra siguranței farmacologice, dozele mari de valsartan (200 până la 600 mg/kg greutate corporală) administrate la șobolani, au determinat o reducere a parametrilor hematologici eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit) și semne de modificare a hemodinamicii renale (concentrații plasmatică ușor crescute ale ureei și hiperplazia tubulilor renali, precum și bazofilie la masculi). Dozele administrate la șobolani (200 și 600 mg/kg pe zi) sunt de aproximativ 6 și 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate ca mg/m² suprafață (calculule presupun o doză orală de 320 mg/zi, pentru un pacient de 60 kg).

La marmosete, la doze similare, modificările au fost asemănătoare, însă mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au dus la nefropatie, cu creșterea valorilor concentrațiilor ureei și creatininei.

La ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor aparatului juxtaglomerular. Toate modificările sunt atribuite acțiunii farmacologice a valsartanului, care determină hipotensiune prelungită, în special la marmosete. Pentru om, în cazul administrării dozelor recomandate de valsartan, hipertrofia celulelor aparatului juxtaglomerular nu pare a avea semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Administrarea unor doze zilnice orale de valsartan (începând din ziua 7 de viață și până în ziua 70) de 1 mg/kg/zi (aproximativ 10-35% din doza maximă recomandată la copii de 4 mg/kg/zi) la puii de șobolani a determinat leziuni renale persistente, ireversibile. Aceste efecte reprezintă un rezultat așteptat și exagerat al

efectului farmacologic al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și al blocantelor angiotensinei II de tip 1; aceste efecte au apărut dacă șobolanii au fost tratați în primele 13 zile de viață.

Această perioadă corespunde la 36 săptămâni de sarcină la om, și ar putea fi extinsă până la 44 săptămâni după concepție. Puii de șobolan din studiu au fost tratați până în ziua a 70-a, iar efectele asupra dezvoltării renale (postnatal, la 4-6 săptămâni) nu pot fi excluse. Dezvoltarea funcțională renală este un proces continuu în primul an de viață la om. Prin urmare, importanța clinică pentru copiii cu vârsta < 1 an nu poate fi exclusă, în timp ce datele nonclinice nu indică probleme de siguranță pentru copii cu vârsta de peste 1 an.

Rosuvastatină

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate după doze repetate, de genotoxicitate și potențial carcinogen nu au arătat nici un risc deosebit pentru om.

Nu au fost evaluate testele specifice asupra hERG. Reacțiile adverse care nu au apărut în studiile clinice, însă au fost prezente la animale la administrarea unor doze similare celor recomandate au fost următoarele: în studiile de toxicitate la doze repetate, s-au produs modificări histopatologice hepatice probabil datorate acțiunii farmacologice a rosuvastatinei, la șoarece, șobolan și, în mai mică măsură, la nivelul veziculei biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la maimuțe și câini, la doze crescute, a fost observată toxicitate testiculară. Într-un studiu efectuat la șobolan, pre- și postnatal, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, ținând cont de dimensiunile, greutatea feților și supraviețuirea puilor reduse. Aceste efecte au fost observate la doze toxice pentru mame la o expunere sistemică de câteva ori mai mare decât nivelul terapeutic de expunere sistemică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Manitol
Povidonă K 25
Laurilsulfat de sodiu
Oxid galben de fer (E172)

Film pentru 10 mg/80 mg și 20 mg/80 mg comprimate filmate:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid roșu de fer (E172)

Film pentru 10 mg/160 mg comprimate filmate:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Film pentru 20 mg/160 mg comprimate filmate:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-AI-PVC/AI): cutie cu 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 sau 100 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14442/2022/01-10
14443/2022/01-10
14444/2022/01-10
14445/2022/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Ianuarie 2017
Data reînnoirii autorizației – Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024