

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety
Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety
Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety
Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu), 4 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu), 4 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu), 8 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 2,5 mg indapamidu.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu), 8 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 2,5 mg indapamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety

Červenkastohnedé okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vytlačenou značkou PIR1 na jednej strane tablety. Priemer: približne 7,5 mm (definované zárezmi).

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety

Ružovkastéokrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vytlačenou značkou PIR2 na jednej strane tablety. Priemer: približne 10 mm (definované zárezmi).

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety

Svetloružové okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vytlačenou značkou PIR3 na jednej strane tablety. Priemer: približne 10 mm (definované zárezmi).

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety

Bledé ružovohnedé okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vytlačenou značkou PIR4 na jednej strane tablety. Priemer: približne 10 mm (definované zárezmi).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Roxiper je indikovaný na substitučnú liečbu dospelých pacientov primerane kontrolovaných rosuvastatínom, perindoprilom a indapamidom podávaných súbežne v rovnakej dávke ako v kombinácii na liečbu esenciálnej hypertenzie a jedného z nasledujúcich súbežných stavov: primárna hypercholesterolémia (typ IIa vrátane heterozygotnej familiárnej hypercholesterolémie), zmiešaná dyslipidémia (typ IIb) alebo homozygotná familiárna hypercholesterolémia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Roxiperu je jedna tableta denne, najlepšie ráno a pred jedlom.

Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pred zámenou na Roxiper majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami liečiv v monokomponentných liekoch užívaných v rovnakom čase. Dávka Roxiperu sa má stanoviť podľa dávky jednotlivých liečiv v čase zámeny.

Ak sa vyžaduje z akéhokoľvek dôvodu zmena dávkovania ktoréhokoľvek liečiva fixnej kombinácie (napr. novodiagnostikované príbuzné ochorenie, zmena stavu pacienta alebo kvôli liekovým interakciám), znovu sa musia použiť liečivá v monokomponentných liekoch na stanovenie dávkovania.

Starší ľudia

Starší ľudia sa môžu liečiť, ak je funkcia obličiek normálna a po prehodnotení odozvy krvného tlaku.

Porucha funkcie obličiek

Pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min), je Roxiper v dávke 10 mg/8 mg/2,5 mg a 20 mg/8 mg/2,5 mg kontraindikovaný. Roxiper nie je vhodný pre pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia monokomponentných liečiv (pozri časť 4.4).

Zvyčajné sledovanie zahŕňa častý monitoring kreatinínu a hladín draslíka.

Porucha funkcie pečene

Pri ťažkej poruche funkcie pečene je liečba kontraindikovaná. Roxiper je kontraindikovaný pacientom s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 a nižším sa nezaznamenalo žiadne zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu. Zvýšenie systémovej expozície sa však pozorovalo u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné zhodnotiť funkciu obličiek (pozri časť 4.4). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním rosuvastatínu pacientom s Childovým-Pughovým skóre nad 9.

Rasa

Zvýšenie systémovej expozície sa pozorovalo u osôb ázijského pôvodu (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Genetický polymorfizmus

Sú známe špecifické typy génového polymorfizmu, ktoré vedú ku zvýšenej expozícii rosuvastatínu (pozri časť 5.2). Pre pacientov, o ktorých je známe, že majú takéto špecifické typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

Súbežná liečba

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

Pediatrická populácia

Roxiper sa nesmie používať u detí a dospievajúcich, keďže nebola stanovená účinnosť a tolerancia Roxiperu u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s rosuvastatínom:

- Precitlivosť na rosuvastatín.
- U pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane nevysvetleného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz nad trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN).
- U pacientov s myopatiou.
- U pacientov súbežne užívajúcich kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).
- U pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín.
- V gravidite a počas dojčenia a u žien vo fertílnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

Súvisiace s perindoprilom:

- Precitlivosť na perindopril alebo na iný ACE inhibítor.
- Angioedém (Quinckeho edém) spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Roxiperu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s *diabetom mellitus* alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Roxiperom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Súvisiace s indapamidom:

- Precitlivosť na indapamid alebo na ktorýkoľvek sulfónamid.
- Pečeňová encefalopatia.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Hypokaliémia.

Súvisiace s Roxiperom:

Všetky kontraindikácie súvisiace s jednotlivými liečivami uvedené vyššie platia aj pre Roxiper.

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min).
- Mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min) pre Roxiper v dávkach

10 mg/8 mg/2,5 mg a 20 mg/8 mg/2,5 mg.

Z dôvodu nedostatočných terapeutických skúseností, Roxiper sa nesmie používať:

- U pacientov na dialýze.
- U pacientov s neliečeným dekompenzovaným zlyhávaním srdca.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lítium

Kombinácia lítia s kombináciou perindoprilu a amlodipínu sa zvyčajne neodporúča pri súbežnej liečbe (pozri časť 4.5).

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia boli zaznamenané u pacientov užívajúcich inhibítory ACE. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril má byť používaný s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, u pacientov, ktorí sú liečení alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je známa existujúca porucha funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v ojedinelých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u takýchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet bielych krviniek a pacientov poučiť, aby oznámili akékoľvek prejavy infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie a renálnej insuficiencie, u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených inhibítormi ACE (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom. Strata renálnej funkcie sa môže vyskytnúť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo zaznamenané prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Môže sa to vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa musí liečba perindoprilom okamžite prerušiť a má sa začať primerané monitorovanie, ktoré má pokračovať až do úplného vymiznutia symptómov. V takých prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, aj keď antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Pri postihnutí jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže viesť k obštrukcii dýchacích ciest, musí byť ihneď poskytnutá adekvátna liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie adrenalinu v roztoku 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov čiernej rasy užívajúcich inhibítory ACE bol hlásený častejší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť zvýšené riziko vzniku angioedému počas užívania inhibítorov ACE (pozri časť 4.3).

Črevný angioedém bol hlásený zriedkavo u pacientov liečených inhibítormi ACE. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po ukončení podávania inhibítorov ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01796-Z1B

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín a vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoïdné reakcie počas desenzibilizácie

Boli zaznamenané jednotlivé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli pretrvávajúce, život ohrozujúce anafylaktoïdné reakcie pri užívaní inhibítorov ACE počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídloučkov (včely, osy). Inhibítory ACE sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou, a ich používaniu sa treba vyhnúť u tých, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. U pacientov vyžadujúcich inhibítory ACE aj desenzibilizáciu sa však dá týmto reakciám predísť dočasným prerušením podávania inhibítora ACE najmenej 24 hodín pred liečbou.

Anafylaktoïdné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoïdné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným ukončením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

Pacienti na hemodialýze

U pacientov dialyzovaných pomocou vysoko priepustných membrán (napr. AN 69®) a súbežne liečených inhibítormi ACE boli zaznamenané anafylaktoïdné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom, vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Hypokaliémia

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku zníženia hladín draslíka (< 3,4 mmol/l) sa má zabrániť u niektorých vysoko rizikových skupín, ako sú starší pacienti a/alebo osoby s podvýživou, užívajúci alebo neužívajúci viac liekov súbežne, pacienti s cirhózou s opuchom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so zlyhávaním srdca. V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu srdcových glykozidov a riziko vzniku porúch rytmu.

Kombinácia perindoprilu a indapamidu nezabraňuje nástupu hypokaliémie, najmä u pacientov s diabetom alebo u pacientov so zlyhávaním obličiek. Tak ako pri akomkoľvek antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom, malo by sa vykonávať pravidelné sledovanie plazmatických hladín draslíka.

Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčička v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčiček upravený.

Draslík šetriace lieky, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka

Kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, náhrad draslíka alebo náhrad soli s obsahom draslíka sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), *diabetes mellitus*, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresívne látky ako je cyklosporín alebo takrolimus). Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených liečiv považuje za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Horčík v plazme

Je preukázané, že tiazidy a podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Gravidita

Inhibítory ACE sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak je však pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE považované za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba inhibítormi ACE okamžite ukončiť a, ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Fotosenzitivita

Pri tiazidových a tiazidom podobných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opätovné podávanie diuretík považované za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Porucha funkcie obličiek

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná. Roxiper nie je vhodný u pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku (pozri časť 4.2).

U niektorých pacientov s hypertenziou bez prítomných obličkových lézií, a u ktorých krvné testy funkcie obličiek potvrdzujú funkčnú renálnu insuficienciu, sa má liečba ukončiť, a ak je to možné, znova začať buď nižšou dávkou alebo len jedným liečivom.

U týchto pacientov má bežné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu, po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia stabilizácie liečby. Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným zlyhávaním srdca alebo s primárnym renálnym zlyhávaním, vrátane stenózy renálnej artérie.

Liek sa zvyčajne neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličke.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01796-Z1B

U pacientov, ktorí dostávali vyššie dávky rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nepredznamenávala akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8).

Funkcia obličiek a diuretiká

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú úplne účinné len pri normálnej alebo len miernej poruche funkcie obličiek (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t.j. 220 mikromólov/l u dospelých).

U starších pacientov majú byť hodnoty plazmatických koncentrácií kreatinínu upravené pri zohľadnení veku, telesnej hmotnosti a pohlavia pacienta, podľa Cockroftovho vzorca:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 0,814 \times \text{plazmatická koncentrácia kreatinínu}$$

pričom: vek je vyjadrený v rokoch

telesná hmotnosť v kg

plazmatická koncentrácia kreatinínu v mikromóloch/l.

Tento vzorec platí u starších mužov a pre ženy má byť prispôbený vynásobením výsledku koeficientom 0,85.

Hypovolémia, ktorá je výsledkom straty vody a sodíka spôsobenej diuretikom na začiatku liečby indapamidom, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Toto môže viesť k zvýšeniu hladín močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá žiadne nežiaduce následky pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, môže sa však zhoršiť už existujúca porucha funkcie obličiek.

Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov

V prípade už existujúcej deplécie sodíka (zvlášť u osôb so stenózou renálnej artérie) existuje riziko náhlej hypotenzie. Preto sa má vykonávať systematické sledovanie klinických prejavov deplécie vody a elektrolytov, ktorá môže nastať pri pridruženej epizóde hnačky alebo vracania. U týchto pacientov sa má vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických elektrolytov.

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. Po opätovnom dosiahnutí uspokojivého krvného objemu a krvného tlaku sa môže liečba znova začať, buď nižšou dávkou alebo len jedným liečivom.

Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípade srdcovej nedostatočnosti, deplécie vody a elektrolytov, atď.)

Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón sa pozorovala najmä počas výraznej deplécie vody a elektrolytov (prísna diéta s obmedzením sodíka alebo dlhodobá diuretická liečba), u pacientov, ktorých krvný tlak bol spočiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho zlyhávania srdca alebo cirhózy s edémom a ascitom.

Blokovanie systému renín-angiotenzín-aldosterón ACE inhibítorom môže preto spôsobiť, obzvlášť v čase prvého podania a počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu s prejavom funkčnej renálnej insuficiencie. Príležitostne môže ísť o akútny nástup, aj keď zriedkavo, a môže mať rôzny čas k nástupu.

V takýchto prípadoch by liečba perindoprilom mala byť začatá v nižšej dávke a postupne sa zvyšovala.

Renovaskulárna hypertenzia

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Aj napriek tomu môžu byť inhibítory ACE vhodné u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, ktorí čakajú na chirurgický zákrok, alebo ak uskutočnenie tohto zákroku nie je možné.

Liečba perindoprilom/indapamidom u pacientov so známou alebo suspektnou stenózou renálnej artérie by sa mala začať v nemocničnom prostredí.

Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Inhibitory ACE sa majú používať s opatnosťou u pacientov s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol zaznamenaný suchý kašeľ. Je charakteristický svojou perzistenciou a vymiznutím po ukončení liečby. V prípade výskytu tohto symptómu sa má uvažovať o iatrogénnej etiológii. Ak sa naďalej uprednostňuje preskripcia inhibítora ACE, môže sa zväziť pokračovanie liečby.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínmi.

Porucha funkcie pečene

Inhibitory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltackou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibitory ACE, u ktorých sa rozvinie žltacka, alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekársnym dohľadom (pozri časť 4.8).

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene, tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže prechádzať do hepatálnej kómy. Ak k tomu dôjde, podávanie diuretik sa má okamžite ukončiť.

Hladiny sodíka

Majú byť skontrolované pred začatím liečby, potom v pravidelných intervaloch. Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými následkami. Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť ešte častejšie u starších a u pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hyponatriémia s hypovolémiou môžu spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť ku sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: incidencia a miera účinku sú mierne.

Predĺženie QT

Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia ajbradykardia sú faktory, ktoré podporujú vznik závažných porúch rytmu, obzvlášť *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie vyšetrenie hladín draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby. Ak sa zaznamenajú nízke hladiny draslíka, vyžaduje sa ich úprava.

Hladiny vápnika

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika v moči a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významne zvýšené hladiny vápnika môžu byť spojené s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade má byť pred vyšetrením funkcie prítých teliesok liečba ukončená.

Kyselina močová

Tendencia k vzniku záchvatov dny môže byť zvýšená u pacientov s hyperurikémiou.

Starší pacienti

Pred začatím liečby sa majú vyšetriť renálne funkcie a hladiny draslíka.

Úvodná dávka sa následne upraví podľa odpovede krvného tlaku, najmä v prípade deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

Pacienti s diagnostikovanou aterosklerózou

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, avšak osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrálnou cirkulačnou insuficienciou, keď sa liečba perindoprilom začína nízkou dávkou.

Pacienti s diabetom

U pacientov s diabetom mellitus závislým od inzulínu (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekárske dohľadom so zníženou začiatočnou dávkou.

Hladiny glykémie musia byť dôkladne monitorované u pacientov s diabetom v minulosti liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE (pozri časť 4.5).

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

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

Hladina glukózy v krvi

Monitorovanie hladiny glukózy v krvi je dôležité u pacientov s diabetom, najmä ak sú hladiny draslíka nízke.

Zlyhávanie srdca/závažná srdcová nedostatočnosť

U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (stupeň IV) alebo u pacientov s inzulín dependentným *diabetom mellitus* (spontánna tendencia k zvýšenej hladine draslíka) sa má liečba začať pod lekárske dohľadom so zníženou začiatočnou dávkou. Liečba betablokátormi u hypertonikov s koronárnou insuficienciou sa nemá ukončiť: inhibítor ACE sa má pridať k betablokátoru.

Etnické rozdiely

Rovnako ako ostatné inhibítory ACE, aj perindopril je výrazne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u osôb čiernej rasy ako u osôb iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššieho výskytu stavov s nízkou hladinou renínu u pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšenú expozíciu rosuvastatínu u pacientov ázijského pôvodu v porovnaní s pacientami bielej rasy (kaukazská rasa) (pozri časti 4.2, 4.3. a 5.2).

Chirurgický zákrok/anestézia

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín môžu v prípade anestézie spôsobovať hypotenziu, najmä ak je podané anestetické liečivo s hypotenzívnym potenciálom.

Preto sa odporúča liečbu dlhodobou účinkujúcimi inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ako je perindopril, podľa možnosti prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Športovci

Športovci si majú uvedomiť, že tento liek obsahuje liečivo indapamid, ktoré môže vyvolať pozitívne výsledky v dopingových testoch.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej

efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a k akútne mu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť užívanie lieku. Ak vnútroočný tlak zostane neregulovaný, môže byť potrebné zväziť okamžitú lekársku alebo chirurgickú liečbu. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať v anamnéze prítomnú alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Účinky na kostrov é svaly

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

Myasténia gravis alebo očná myasténia

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

Stanovovanie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanovovať po fyzickej námahe, alebo ak jestvuje iná možná príčina zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť interpretáciu výsledku. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (>5-násobok ULN), je treba v priebehu 5-7 dní vykonať potvrdzujúci test. Ak opakovaný test potvrdí východiskovú hodnotu CK >5-násobok ULN, liečba sa nemá začať.

Pred liečbou rosuvastatínom

Rosuvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG CoA-reduktázy, je potrebné predpisovať s opatrnosťou pacientom s nasledujúcimi predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy:

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

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

Počas liečby

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú spojené s celkovým pocitom choroby alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy (>5-násobok ULN), alebo ak sú muskulárne symptómy ťažké a spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj ak sú hodnoty CK ≤ 5-násobkom ULN), liečba sa musí prerušiť. Po úprave symptómov a hodnôt CK sa má zväziť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG CoA-reduktázy v najnižšej dávke a pacienta treba starostlivo sledovať. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických

pacientov nie je potrebné. Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi, vrátane rosuvastatínu, boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (IMNM, immune-mediated necrotising myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

V klinických skúšaníach s rosuvastatínom sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou liečbou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svaly. Lenže u pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej vrátane gemfibrozilu, s cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteáz a makrolidovými antibiotikami sa pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG CoA-reduktázy. Preto sa kombinácia rosuvastatínu a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním rosuvastatínu s fibrátmi alebo niacínom má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie rosuvastatínu v dávkach 30 mg a 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časť 4.5 a časť 4.8.).

Rosuvastatín sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na vznik obličkovej nedostatočnosti v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované záchvaty).

Roxiper sa nesmie podávať súbežne s liekovými formami s obsahom kyseliny fusidovej na systémové použitie alebo do 7 dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. U pacientov, u ktorých je systémové podanie kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, liečba statínmi má byť prerušená počas liečby kyselinou fusidovou. Boli zaznamenané prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich túto kombináciu (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby okamžite vyhľadal lekársku pomoc, ak sa u neho objavia príznaky svalovej slabosti, bolesť alebo citlivosť. Liečba statínmi môže byť opätovne začatá sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Vo výnimočných prípadoch, ak je potrebná dlhodobá systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. liečba závažných infekcií, potreba súbežného podania Roxiperu a kyseliny fusidovej má byť zvážená individuálne a pod prísny lekárskym dohľadom.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

Inhibítory proteázy

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01796-Z1B

reakcie, liečba Roxiperom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pokiaľ sa u pacienta počas užívania Roxiperu objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Roxiperom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s perindoprilom a indapamidom

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu v kombinácii s indapamidom spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú pozornosť:

Baklofén

Zosilnenie antihypertenzívneho účinku. Monitorovanie krvného tlaku a renálnych funkcií, a v prípade potreby prispôsobenie dávky antihypertenzíva.

Nesteroidné antiflogistiká NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej > 3g/deň)

Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistík, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže sa vyskytnúť zoslabenie antihypertenzívneho účinku. Súbežné použitie inhibítorov ACE a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s predošlou nedostatočnou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať s opatnosťou, obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zvážiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje pozornosť:

Antidepresíva podobné imipramínu (tricyklické), neuroleptiká

Zvýšený antihypertenzívny účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Súvisiace s perindoprilom

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

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky vyvolávajúce hyperkaliémiu

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych medziach, u niektorých pacientov liečených Roxiperom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré liečivá alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolakón, triamterén a amilorid), inhibitory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Roxiperu s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Súbežné použitie, ktoré je kontraindikované (pozri časť 4.3):

Aliskirén

U pacientov s diabetom alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, narastá riziko hyperkaliémie, zhoršenie renálnej funkcie a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Extrakorporálne terapie

Extrakorporálne terapie umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou so dextránsulfátom pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zväžiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

Aliskirén

U pacientov iných ako s diabetom alebo s poruchou funkcie obličiek, narastá riziko hyperkaliémie, zhoršenie renálnej funkcie a kardiovaskulárnej morbidity a mortality (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba s inhibítormi ACE a blokátormi receptorov angiotenzínu

V literatúre sa uvádza, že u pacientov so vzniknutým aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyhávaním alebo diabetom s poškodením koncových orgánov je súbežná liečba inhibítormi ACE a blokátormi angiotenzínových receptorov spojená s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek) v porovnaní s použitím jediného liečiva pôsobiaceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne určované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Estramustín

Zvýšené riziko nežiaducich účinkov, ako je angioneurotický edém (angioedém).

Draslík šetriace diuretiká (spironolaktón, triamterén, samotné alebo v kombinácii), draslík (soli):

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča. Ak je ich súbežné užívanie napriek tomu indikované, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým monitorovaním hladiny draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu v prípade srdcového zlyhávania pozri časť „Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť“

Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú pozornosť:

Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce lieky (hlásené s kaptoprilom a enalaprilom)):

Epidemiologické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetických liekov (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže zosilniť účinok znižovania hladiny glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Pravdepodobnosť daného javu je vyššia počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Draslík nešetriace diuretiká

Pacienti užívajúci diuretiká, najmä tí, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môžu po začatí liečby inhibítorom ACE zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť prerušením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a progresívnymi dávkami perindoprilu.

Pri *arteriálnej hypertenzii*, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu soli/objemu, alebo sa musí podávanie diuretika prerušiť pred začatím liečby inhibítorom ACE, v tomto prípade sa potom môže znovu podávať diuretikum šetriace draslík alebo podávanie inhibítora ACE má začať s nízkou dávkou a postupne ju zvyšovať.

Pri *kongestívnom zlyhávaní srdca liečeného diuretikami*, sa má začať podávať inhibítor ACE v nízkych dávkach, s možnosťou zníženia dávky pridruženého draslík šetriaceho diuretika.

Vo všetkých prípadoch sa musí sledovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítormi ACE.

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

Pri eplerenóne alebo spironolaktóne v dávkach od 12,5 mg do 50 mg denne a s nízkymi dávkami inhibítorov ACE: Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a kľúčovými diuretikami existuje riziko hyperkaliémie, potenciálne letálne, najmä v prípade nedodržovania odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie. Pred začatím podávania kombinácie skontrolujte neprítomnosť hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. V prvom mesiaci liečby sa odporúča pozorné sledovanie kaliémie a kreatinínémie na začiatku raz týždenne a následne každý mesiac.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje pozornosť:

Antihypertenzíva a vazodilatanciá

Súbežné používanie týchto liečiv môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné používanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže ďalej znižovať krvný tlak.

Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid

Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).

Anestetiká

Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzívny účinok niektorých anestetík (pozri časť 4.4.).

Zlato

Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiomaleinan sodný) a súbežne inhibítormi ACE vrátane perindoprilu.

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.

Súvisiace s indapamidom

Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú pozornosť:

Lieky vyvolávajúce torsades de pointes: Kvôli riziku vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatrnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi *torsades de pointes*, ako sú okrem iného antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); niektoré neuroleptiká fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (napr. pimozid); iné látky ako bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, i.v. vinkamín, metadón, astemizol, terfenadín. Prevencia nízkych hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu.

Lieky znižujúce hladiny draslíka (amfotericín B (i.v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva): Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava; osobitná pozornosť je potrebná v prípade liečby náprstníkovými glykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.

Digitálne prípravky :

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.

Alopurinol: súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje pozornosť:

Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén): Aj keď racionálne kombinácie sú pre niektorých pacientov prospešné, môže sa stále vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov s renálnym zlyhaním alebo diabetom). Má sa monitorovať draslík v sére a EKG a pokiaľ je potrebné, liečba sa má prehodnotiť.

Metformín

Laktátová acidóza vyvolaná metformínom, spôsobená možnou funkčnou renálnou insuficienciou súvisiacou s diuretikami a najmä s kľučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

Jódované kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko vzniku akútnej renálnej insuficiencie, najmä ak sú použité vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej zlúčeniny sa má vykonať rehydratácia.

Vápnik (solí)

Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.

Cyklosporín, takrolimus

Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, aj pri stavoch bez deplécie solí a vody.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie)

Zníženie antihypertenzného efektu (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).

Súvisiace s rosuvastatínom

Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

Inhibitory transportných proteínov

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

Cyklosporín

Počas súbežného podávania rosuvastatínu a cyklosporínu sa pozorovalo, že hodnoty AUC rosuvastatínu boli v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri tabuľku 1). Rosuvastatín je kontraindikovaný pacientom súbežne užívajúcim cyklosporín (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s cyklosporínom nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

Inhibitory proteázy

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

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká

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

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

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

Ezetimib

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

Antacidá

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

Erytromycín

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

Enzýmy cytochrómu P450

Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom enzýmov cytochrómu P450. Okrem toho je rosuvastatín substrátom s nízkou afinitou k týmto enzýmom. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibítor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibítor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie.

Tikagrelor

Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK) a rabdomyolýze.

Interakcie vyžadujúce úpravy dávky rosuvastatínu (pozri tiež tabuľku 1)

Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávku rosuvastatínu. Ak je očakávané zvýšenie expozície (AUC) dvojnásobné alebo vyššie, má sa začať dávkou 5 mg rosuvastatínu denne. Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť upravená tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu nepresahovala dávku 40 mg

rosuvastatínu denne užívaného bez interakcií s liekmi, napríklad 20 mg dávka rosuvastatínu s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a 10 mg dávka rosuvastatínu s kombináciou atazanavir/ritonavir (3,1-násobné zvýšenie).

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

Tabuľka 1. Vplyv súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v zostupnom poradí podľa rozsahu) z publikovaných klinických skúšaní

Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
2-násobné alebo väčšie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg - 100 mg - 100 mg) + voxilaprevir (100 mg) raz denne počas 15 dní	10 mg, jednorazová dávka	7,4-násobne ↑
cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobne ↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg, jednorazová dávka	5,2-násobne ↑
regorafenib 160 mg, OD, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	3,8-násobne ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	3,1-násobne ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne ↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobne ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobne ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑
dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobne ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg, OD, 14 dní	1,2-násobne ↑**
Pokles AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓

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

Zvýšenie je označené ako „↑“, žiadna zmena ako „↔“, zníženie ako „↓“.

** Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií s rôznymi dávkami rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejšie pomery.

AUC = plocha pod krivkou; OD = raz denne; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne

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

Vplyv rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

Antagonisty vitamínu K

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

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

Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu o 26% a norgestrelu o 34%. Takéto zvýšenie plazmatických koncentrácií je treba vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne rosuvastatín a substitučnú hormonálnu liečbu nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému efektu. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických štúdiách a bola dobre tolerovaná.

Iné lieky:

Digoxín

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

Kyselina fusidová

Riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy, sa môže zvýšiť súbežným systémovým podávaním kyseliny fusidovej so statínmi. Súbežné podávanie tejto kombinácie môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie oboch liečiv. Mechanizmus tejto interakcie (či už je farmakodynamická, farmakokinetická, alebo oboje) je doposiaľ neznámy. Boli zaznamenané prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich túto kombináciu. Ak je liečba kyselinou fusidovou potrebná, liečba statínmi má byť prerušená počas liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

Pediatrická populácia

Rozsah vzájomného pôsobenia u pediatrických pacientov nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Roxiper je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.

Gravidita

Použitie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie inhibítorov ACE je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Neexistujú presvedčivé epidemiologické údaje ohľadom rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má dokázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity.

Pokiaľ je potvrdená gravidita, liečba inhibítormi ACE sa má okamžite prerušiť a prípadne začať alternatívna liečba.

Je známe, že vystavenie účinku inhibítorov ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky. Deti, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť starostlivo sledované pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú dostupné údaje alebo sú len v obmedzenom množstve (menej ako 300 prípadov ukončených gravidít) o používaní indapamidu gravidnými ženami. Dlhodobé vystavenie sa pôsobeniu tiazidom počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priamy alebo nepriamy nepriaznivý účinok s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu indapamidu počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

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

Dojčenie

Roxiper je počas dojčenia kontraindikovaný.

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní perindoprilu počas dojčenia, užívanie perindoprilu sa neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri starostlivosti o novorodenca alebo predčasne narodené dieťa.

Nie je dostatok informácií o exkrécii indapamidu/metabolitov do materského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov, hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Indapamid je úzko spojený s tiazidovými diuretikami, ktoré sa spájajú s poklesom alebo dokonca supresiou laktácie. Indapamid nie je odporúčaný počas dojčenia.

U potkanov sa rosuvastatín vylučuje do mlieka. O vylučovaní do materského mlieka u ľudí nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.3).

Fertilita

Perindopril a indapamid

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok na fertilitu u samíc a samcov potkanov (pozri časť 5.3). Nepredpokladajú sa účinky na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Roxiper neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie spojené s nízkym krvným tlakom, najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s iným antihypertenzívnym liekom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve rosuvastatínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakodynamických vlastností rosuvastatínu nie je pravdepodobné, že bude ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby sa môže objaviť závrat.

Výsledkom toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky**a. Zhrnutie bezpečnostného profilu**

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie sú:

- s perindoprilom: závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, poruchy videnia, vertigo, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, svrbenie, vyrážka, svalové spazmy a asténia.
- s indapamidom: hypokaliémia, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u ľudí s predispozíciou alergických a astmatických reakcií a makulopapulárne vyrážky.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas liečby a rozdelené podľa frekvencie výskytu nasledovne:

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		perindopril	indapamid	rosuvastatín
Infekcie a nákazy	rinitída	veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília	menej časté*	-	-
	agranulocytóza (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	-
	aplastická anémia	-	veľmi zriedkavé	-
	pancytopénia	veľmi zriedkavé	-	-
	leukopénia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	-
	neutropénia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
	hemolytická anémia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	-
	trombocytopenia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita (reakcie najmä dermatologické, u ľudí s predispozíciou alergických a astmatických reakcií)	-	časté	zriedkavé
Poruchy	diabetes mellitus ¹	-		časté

endokrinného systému	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	zriedkavé	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	menej časté*	-	-
	hyperkaliémia, reverzibilná pri prerušení liečby (pozri časť 4.4)	menej časté*	-	-
	hyponatriémia (pozri časť 4.4)	menej časté*	menej časté	-
	hyperkalcémia	-	veľmi zriedkavé	-
	hypokaliémia (pozri časť 4.4)	-	časté	-
	hypochlorémia	-	zriedkavé	-
	hypomagneziémia	-	zriedkavé	-
Psychické poruchy	poruchy nálady	menej časté	-	-
	poruchy spánku	menej časté	-	neznáme
	zmätenosť	veľmi zriedkavé	-	-
	depresia	menej časté	-	neznáme
Poruchy nervového systému	závrat	časté	-	časté
	bolesť hlavy	časté	zriedkavé	časté
	parestézia	časté	zriedkavé	-
	dysgeúzia	časté	-	-
	somnolencia	menej časté*	-	-
	synkopa	menej časté*	neznáme	-
	periférna neuropatia	-	-	neznáme
	polyneuropatia	-	-	veľmi zriedkavé
	strata pamäti	-	-	veľmi zriedkavé
	cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
možný vznik hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	neznáme	-	
myasténia gravis	-	-	neznáme	
Poruchy oka	poruchy videnia	časté	neznáme	-
	myopia (pozri časť 4.4)	-	neznáme	-
	rozmazané videnie	-	neznáme	-
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	neznáme	-
	choroidálna efúzia	-	neznáme	-
	očná myasténia	-	-	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté	zriedkavé	-
	tinnitus	časté	-	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté*	-	-
	tachykardia	menej časté*	-	-
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	-

	tachykardie, atriálnej fibrilácie)			
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
	torsades de pointes (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme	-
Poruchy ciev	hypotenzia (a prejavy spojené s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	časté	veľmi zriedkavé	-
	vaskulitída	menej časté*	-	-
	začervenanie	zriedkavé	-	-
	Raynaudov fenomén	neznáme	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ (pozri časť 4.4)	časté	-	neznáme
	dyspnoe	časté	-	neznáme
	bronchospazmus	menej časté	-	-
	eozinofilná pneumónia	veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	časté	-	časté
	zápcha	časté	zriedkavé	časté
	hnačka	časté	-	neznáme
	dyspepsia	časté	-	-
	nauzea	časté	zriedkavé	časté
	vracanie	časté	menej časté	-
	pankreatitída	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	neznáme	veľmi zriedkavé
	poruchy funkcie pečene	-	veľmi zriedkavé	-
	žltacka	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	časté	-	menej časté
	vyrážka	časté	-	menej časté
	makulopapulózne vyrážky	-	časté	-
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé	menej časté
	angioedém (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé	menej časté
	purpura	-	menej časté	-
	hyperhidróza	menej časté	-	-
	fotosenzitívne reakcie	menej časté*	neznáme	-
	pemfigoid	menej časté*	-	-
	zhoršenie psoriázy	zriedkavé*	-	-
	multiformný erytém	veľmi zriedkavé	-	-
	toxická epidermálna nekrolýza	-	veľmi zriedkavé	-
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé	neznáme
lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)	-	-	neznáme	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové spazmy	časté	neznáme	-
	možné zhoršenie existujúceho akútneho diseminovaného <i>lupusu</i>	-	neznáme	-

	<i>erythematosus</i>			
	artralgia	menej časté*	-	veľmi zriedkavé
	myalgia	menej časté*	-	časté
	myopatia (vrátane myozitídy)	-	-	zriedkavé
	rabdomyolýza	-	neznáme	zriedkavé
	svalová slabosť		neznáme	
	syndróm podobný lupusu	-	-	zriedkavé
	ruptúra svalu	-	-	zriedkavé
	poškodenie šliach, niekedy komplikované ruptúrou	-	-	neznáme
	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia	-	-	neznáme
Poruchy obličiek a močovej sústavy	renálna insuficiencia	menej časté	-	-
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé	veľmi zriedkavé	-
	anúria/oligúria	zriedkavé	-	-
	hematúria	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté	menej časté	-
	gynekomastia	-	-	veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	-	časté
	bolesť v oblasti hrudníka	menej časté*	-	-
	malátnosť	menej časté*	-	-
	periférny edém	menej časté*	-	neznáme
	pyrexia	menej časté*	-	-
	únavu	-	zriedkavé	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina močoviny v krvi	menej časté*	-	-
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	menej časté*	-	-
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	zriedkavé	-	-
	zvýšenie hepatálnych enzýmov	zriedkavé	neznáme	zriedkavé
	znížená hladina hemoglobínu a znížený hematokrit (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
	zvýšenie hladiny glukózy v krvi	-	neznáme	časté
	zvýšenie hladiny kyseliny močovej	-	neznáme	-
	predĺžený interval QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme	-
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného procesu	pád	menej časté*	-	-

*Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené zo spontánneho hlásenia.

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

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

Ďalšie informácie súvisiace s rosuvastatínom

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

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

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

Po podaní niektorých statínov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce účinky:

- sexuálna dysfunkcia,
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, a to najmä počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

Pediatrická populácia

V 52-týždňovej klinickej štúdií sa u detí a dospievajúcich pozorovalo častejšie ako u dospelých zvýšenie kreatínkinázy >10-násobok ULN a svalové symptómy po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite (pozri časť 4.4). V ostatných ohľadoch bol bezpečnostný profil rosuvastatínu u detí a dospievajúcich podobný ako u dospelých.

Ďalšie informácie súvisiace s indapamidom

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a <3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a <3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom v prípade predávkovania je hypotenzia niekedy sprevádzaná nauzeou, vracaním, svalovými kŕčmi, závratmi, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy rovnováhy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

Liečba

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania. Ak dôjde k predávkovaniu, liečba je symptomatická a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Prvé opatrenia, ktoré je potrebné prijať, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku gastrickou lavážou a/alebo podaním aktívneho uhlia, s následnou obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov do normálu v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

Ak nastane výrazná hypotenzia, dá sa zvládnuť uložením pacienta do polohy ležmo so zníženou hlavou. V prípade potreby môže byť podaná intravenózna infúzia fyziologického roztoku, alebo môže byť použitá iná metóda na zväčšenie objemu.

Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa dá dialyzovať (pozri časť 5.2). Čo sa týka rosuvastatínu, hemodialýza pravdepodobne nemá významný účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, látky upravujúce lipidy, kombinácie, ATC kód: C10BX13.

Roxiper je kombinácia terc-butylamóniovej soli perindoprilu, inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín, indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika, a rosuvastatínu, selektívneho a kompetitívneho inhibítora HMG CoA-reduktázy. Jeho farmakologické vlastnosti sú odvodené od jednotlivých liečiv, spolu s vlastnosťami, ktoré sú dôsledkom aditívneho synergického účinku perindoprilu a indapamidu v kombinácii.

Mechanizmus účinku

Súvisiace s perindoprilom

Perindopril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítor ACE), ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú látku; okrem toho tento enzým stimuluje sekréciu aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje degradáciu bradykinínu, vazodilatačnej látky, na neaktívne heptapeptidy.

To vedie ku:

- zníženiu sekrécie aldosterónu;
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu;
- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko v svalu a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhodobej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa prejavuje aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú neaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: zníženie preloadu;
- znížením celkovej periférnej rezistencie: zníženie afterloadu.

Štúdie uskutočnené u pacientov so srdcovou insuficienciou preukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory;
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie;
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu;
- zvýšenie regionálneho prietoku krvi v svaľe.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

Súvisiace s indapamidom

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretík. Indapamid inhibuje reabsorpciu sodíka v kortikálnom diluálnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a pôsobí antihypertenzívne.

Súvisiace s rosuvastatínom

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG CoA-reduktázy, enzýmu, ktorý limituje rýchlosť konverzie 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzýmu A na mevalonát, prekursora cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

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

Farmakodynamické účinky

Súvisiace s perindoprilom/indapamidom

U pacientov s hypertenziou, nezávisle od veku, vykazuje perindopril/indapamid od dávky závislý antihypertenzívny účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu i v stojí. Tento antihypertenzívny účinok trvá 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako jeden mesiac bez tachyfyliaxie; ukončenie liečby nevedie k rebound efektu. Počas klinických štúdií vyvolalo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu antihypertenzívny účinok, synergický vo vzťahu ku každému lieku podávanému samostatne.

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia hodnotila účinok kombinácie perindoprilu/indapamidu v porovnaní s monoterapiou enalaprilom na základe hodnotenia hypertrofiie LK echokardiograficky.

V štúdiu PICXEL boli pacienti s hypertenziou s hypertrofiou LK (definovanou ako index masy ľavej komory srdca (left ventricular mass index, LVMI) > 120 g/m² u mužov a > 100 g/m² u žien) randomizovaní buď na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne po dobu jedného roku. Dávka bola prispôbena podľa kontroly krvného tlaku, perindopril až na 8 mg a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg (verzus 20 % s enalaprilom 10 mg).

Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine perindopril/indapamid (-10,1 g/m²) v porovnaní so skupinou na enalapril (-1,1 g/m²) u celej populácie randomizovaných pacientov. Medziskupinový rozdiel v zmene LVMI bol -8,3 (95 % IS (-11,5;-5,0), p < 0,0001).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý vyššími dávkami kombinácie perindopril 8 mg/indapamid 2,5 mg.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01796-Z1B

Čo sa týka krvného tlaku, boli zistené priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii -5,8 mmHg (95 % IS (-7,9; -3,7), $p < 0,0001$) pre systolický krvný tlak a -2,3 mmHg (95 % IS (-3,6; -0,9), $p = 0,0004$) pre diastolický krvný tlak, a to v prospech skupiny s perindoprilom/indapamidom.

Súvisiace s perindoprilom

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej.

Spôsobuje zníženie systolického a diastolického tlaku krvi v polohe ležmo aj v stoj.

Antihypertenzívny účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín.

Zostatkové blokovanie enzýmu konvertujúceho angiotenzín po 24 hodinách je vysoké, približne 80%.

U pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu, sa zníženie krvného tlaku dosiahne po prvom mesiaci bez tachyfyxie.

Ukončenie liečby nevedie k návratu hypertenzie.

Perindopril má vazodilatačné vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych kmeňov, upravuje histomorfometrické zmeny v rezistencii artérií a znižuje hypertrofiu ľavej srdcovej komory.

Ak je to potrebné, pridanie tiazidového diuretika vedie k dodatočnej synergii.

Kombinácia inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín s tiazidovým diuretikom znižuje riziko hypokaliémie spájané s diuretikom samotným.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), údaje z klinických skúšaní

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

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

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

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

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

Súvisiace s indapamidom

Indapamid má antihypertenzívny účinok v monoterapii, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzívny účinok je proporcionálny zlepšeniu odpovede artérií a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriál.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzívny účinok dosiahne plató, kým nežiaduce účinky sa ďalej zhoršujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u pacientov s hypertenziou indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triacylglycerolov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u pacientov s diabetom a hypertenziou.

Súvisiace s rosuvastatínom

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu, triacylglycerolov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri tabuľku 3). Rosuvastatín znižuje aj pomery LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

Tabuľka 3: Od dávky závislá odpoveď u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravená priemerná percentuálna zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami)

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

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

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

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

V rozsiahlej štúdií s 435 pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej dávky. Všetky dávky vykazovali priaznivý vplyv na parameter lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titrovaní na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53%. 33% pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v smernici EAS.

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

V klinických štúdiách, do ktorých bol zaradený limitovaný počet pacientov, sa preukázalo, že rosuvastatín má v kombinácii s fenofibrátom aditívny účinok na znižovanie hladiny triacylglycerolov a v kombinácii s niacínom na zvyšovanie hladiny HDL-C (pozri časť 4.4).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií (METEOR) bolo 984 pacientov vo veku od 45 do 70 rokov s nízkym rizikom ICHS (definovanom ako Framinghamovo riziko <10% počas viac ako 10 rokov), s priemernou hodnotou LDL-cholesterolu 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale so subklinickou aterosklerózou (zistenou pomocou CIMT- Carotid Intima Media Thickness) randomizovaných na liečbu buď rosuvastatínom 40 mg jedenkrát denne alebo placebom počas 2 rokov. Rosuvastatín v porovnaní s placebom signifikantne spomalil progresiu aterosklerotického procesu zisteného pomocou CIMT na 12 miestach karotídy, a to o 0,0145 mm/rok

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01796-Z1B

[95% IS -0,0196 až -0,0093; $p < 0,0001$]. Zmena z východiskovej hodnoty u skupiny pacientov liečených rosuvastatínom bola -0,0014 mm/rok [-0,12%/rok (nesignifikantné)] v porovnaní s progresiou [+0,0131 mm/rok (1,12%/rok ($p < 0,0001$)) u pacientov užívajúcich placebo. Zatiaľ sa nepreukázala priama súvislosť medzi znížením CIMT a redukciou rizika výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Populácia pacientov, ktorá sa zúčastnila klinickej štúdie METEOR, je z hľadiska koronárneho ochorenia srdca nízko riziková a nepredstavuje cieľovú populáciu pre liečbu rosuvastatínom v dávke 40 mg. Dávka 40 mg sa má podávať len pacientom so závažnou hypercholesterolémiou s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (pozri časť 4.2).

Zdôvodnenie použitia statínov v primárnej prevencii: Intervenčná štúdia s rosuvastatínom (JUPITER štúdia), posudzovala vplyv rosuvastatínu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u 17 802 mužov (≥ 50 rokov) a žien (≥ 60 rokov).

Účastníci štúdie boli náhodne rozdelení do skupiny s placebom ($n = 8 901$) alebo rosuvastatínom 20 mg jedenkrát denne ($n = 8 901$) a boli sledovaní počas jej trvania priemerne 2 roky.

Koncentrácia LDL-cholesterolu sa znížila o 45% ($p < 0,001$) v skupine s rosuvastatínom v porovnaní so skupinou s placebom.

V *post-hoc* analýze vysoko rizikovej podskupiny osôb s východiskovým Framinghamovým rizikovým skóre $> 20\%$ (1 558 osôb) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu ($p = 0,028$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebu. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 8,8 prípadov na 1 000 pacientorokov. Celková mortalita sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila ($p = 0,193$).

V *post-hoc* analýze vysoko rizikovej podskupiny subjektov (celkovo 9 302 osôb) s východiskovým SCORE rizikom $\geq 5\%$ (extrapolovaným, aby boli zahrnutí pacienti nad 65 rokov) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu ($p = 0,0003$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebu. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 5,1 prípadov na 1 000 pacientorokov. Celková mortalita v tejto vysoko rizikovej skupine sa nezmenila ($p = 0,076$).

V štúdiu JUPITER prerušilo z dôvodu nežiaducich účinkov liečbu 6,6% osôb liečených rosuvastatínom a 6,2% osôb liečených placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby boli: myalgia (0,3% rosuvastatín, 0,2% placebo), bolesť brucha (0,03% rosuvastatín, 0,02% placebo) a vyrážka (0,02% rosuvastatín, 0,03% placebo). Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli s vyššou alebo rovnakou frekvenciou ako po podaní placeba, boli uroinfekcie (8,7% rosuvastatín, 8,6% placebo), nazofaryngitída (7,6% rosuvastatín, 7,2% placebo), bolesť chrbta (7,6% rosuvastatín, 6,9% placebo) a myalgia (7,6% rosuvastatín, 6,6% placebo).

Pediatrické použitie

Nie sú dostupné údaje o užívaní Roxiperu u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s perindoprilom

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na enzým konvertujúci angiotenzín, ale je závislá od koncentrácie.

Biotransformácia

Perindopril je proliečivo. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit, perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu vytvára perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, terc-butylamónium-perindoprilum sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a terminálny polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Linearita/nelinearita

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Starší ľudia

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Cirhóza

Kinetika perindoprilu je zmenená u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Absorpcia

Indapamid je z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbovaný.

Maximálna plazmatická koncentrácia sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

Eliminácia

Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Opakované podanie nevedie ku akumulácii.

Vylučovanie je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika indapamidu sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemení.

Súvisiace s rosuvastatínom

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Približne 90% rosuvastatínu sa vylúči v nezmenenej forme stolicou (vo forme absorbovaného a neabsorbovaného liečiva) a zvyšok močom. Približne 5% sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Plazmatický eliminačný polčas je približne 20 hodín. Eliminačný polčas sa so zvyšujúcimi dávkami nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klírensu je približne 50 l/h (variačný koeficient 21,7%). Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG CoA-reduktázy, do vychytávania rosuvastatínu pečeňou je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečeňou.

Linearita/nelinearita

Systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky. Po podaní viacnásobných denných dávok nie sú zmeny vo farmakokinetických parametroch.

Vek a pohlavie

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

Rasa

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Genetický polymorfizmus

Dispozícia inhibítorov HMG CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, zahŕňa OATP1B1 a BCRP transportné proteíny. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenia expozície rosuvastatínu. Jednotlivé polymorfizmy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA sú spojené s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Tento špecifický genotyp nie je stanovený v

klinickej praxi ale u pacientov, o ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfyzmov sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súvisiace s perindoprilom/indapamidom

Kombinácia perindoprilu s indapamidom má mierne vyššiu toxicitu ako jednotlivé liečivá. U potkanov sa nepreukázal zosilnený účinok na obličky. Kombinácia však vykazovala gastrointestinálnu toxicitu u psov a toxické účinky na samice potkanov sa predpokladajú byť zvýraznené (v porovnaní s perindoprilom).

Aj napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavili až v dávkových hladinách, ktoré v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami predstavujú veľmi vysokú bezpečnostnú rezervu. Predklinické štúdie uskutočnené oddelene s perindoprilom a indapamidom nepotvrdili genotoxický alebo karcinogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu alebo teratogenitu a fertilita nebola poškodená.

Súvisiace s rosuvastatínom

Predklinické údaje o rosuvastatíne získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy účinku na hERG neboli vykonané. Nežiaduce účinky, ktoré sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii, boli nasledovné: v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pravdepodobne v dôsledku farmakologického účinku rosuvastatínu pozorovali histopatologické zmeny pečene u myši, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na žľezku u psov, avšak nie u opíc. Okrem toho sa pozoroval toxický účinok na semenníky u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita bola pozorovaná u potkanov, ako zníženie počtu vrhov, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia pri dávkach toxických pre matku, ak bola systémová expozícia niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutической expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (typ 200 LM)

mikrokryštalická celulóza (typ 112)

krospovidón (typ A)

koloidný bezvodý oxid kremičitý

stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

- Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety

- Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety

- Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety

polyvinyl alkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350

mastenec

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01796-Z1B
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

- Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety
polyvinyl alkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety: 58/0267/18-S
Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obalené tablety: 58/0269/18-S
Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety: 58/0268/18-S
Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obalené tablety: 58/0270/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. augusta 2018

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE

06/2023

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