

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety  
Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety  
Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety  
Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety  
Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety  
Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu, čo zodpovedá 10,395 mg vápenatej soli rosuvastatínu, 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,934 mg amlodipínium-bezylátu a 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu.

#### Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu, čo zodpovedá 10,395 mg vápenatej soli rosuvastatínu, 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,934 mg amlodipínium-bezylátu a 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu.

#### Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu, čo zodpovedá 10,395 mg vápenatej soli rosuvastatínu, 10 mg amlodipínu, čo zodpovedá 13,870 mg amlodipínium-bezylátu a 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu.

#### Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu, čo zodpovedá 20,79 mg vápenatej soli rosuvastatínu, 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,934 mg amlodipínium-bezylátu a 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu.

#### Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu, čo zodpovedá 20,79 mg vápenatej soli rosuvastatínu, 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,934 mg amlodipínium-bezylátu a 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu.

#### Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu, čo zodpovedá 20,79 mg vápenatej soli rosuvastatínu, 10 mg amlodipínu, čo zodpovedá 13,87 mg amlodipínium-bezylátu a 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

10 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety

Ružovkasté, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vyrytou značkou PAR1 na jednej strane tablety (priemer tablety: približne 8,5 mm).

10 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety

Bledé ružovkastohnedé, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vyrytou značkou PAR2 na jednej strane tablety (priemer tablety: približne 8,5 mm).

10 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety

Žltkastohnedé, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vyrytou značkou PAR3 na jednej strane tablety (priemer tablety: približne 11 mm).

20 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety

Bledé oranžovoručové, okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vyrytou značkou PAR4 na jednej strane tablety (priemer tablety: približne 11 mm).

20 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety

Bledé žlté, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vyrytou značkou PAR5 na jednej strane tablety (priemer tablety: približne 11 mm).

20 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety

Biele, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vyrytou značkou PAR6 na jednej strane tablety (priemer tablety: približne 11 mm).

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Roxampex je indikovaný na substitučnú liečbu dospelých pacientov primerane kontrolovaných rosuvastatínom, perindoprilom a amlodipínom podávaných súbežne v rovnakej dávke ako v jednozložkovom lieku s rosuvastatínom a dvojitým lieku s perindoprilom a amlodipínom na liečbu hypertenzie a jedného z nasledujúcich súbežných stavov:

- primárnej hypercholesterolémie (typ IIa vrátane heterozygotnej familiárnej hypercholesterolémie) alebo zmiešanej dyslipidémie (typ IIb) v kombinácii s diétou, keď je odpoveď na diétu a inú nefarmakologickú liečbu (napr. telesná aktivita, zníženie telesnej hmotnosti) nedostatočná,
- homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie v kombinácii s diétou a inou liečbou na zníženie hladiny lipidov (napr. aferéza LDL) alebo ak je taká liečba nevhodná.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

#### Dávkovanie

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

Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

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

U starších ľudí sa musí plazmatický kreatinín upraviť podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia. Starší ľudia môžu byť liečení po vyhodnotení funkcie obličiek a odpovede krvného tlaku.

### Porucha funkcie obličiek

Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

Roxampex nie je vhodný pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min). U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia monokomponentných liekov.

U pacientov s klírensom kreatinínu vyšším alebo rovným 60 ml/min sa nevyžaduje úprava dávky. Zvyčajné sledovanie zahŕňa častý monitoring kreatinínu a hladín draslíka.

### Porucha funkcie pečene

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

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

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 u pacientov s Childovým-Pughovým skóre nad 9.

### Rasa

Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu u osôb ázijského pôvodu v porovnaní s osobami kaukazského pôvodu (pozri časti 4.2, 4.3 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 rhabdomyolýzy) 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*

Roxampex sa nesmie používať u detí a dospelých, keďže nebola stanovená účinnosť a tolerancia Roxampexu u detí a dospelých.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá, iné inhibítory ACE, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene. Aktívne ochorenie pečene vrátane nevysvetleného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz nad 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN).
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min).

- Myopatia.
- Súbežná liečba kombináciou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).
- Súbežná liečba cyklosporínom.
- Tehotenstvo a dojčenie.
- Ženy vo fertílno m veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.
- Angioedém (Quinckeho edém) spojený s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE v anamnéze.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Súbežné používanie Roxampexu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s *diabetom mellitus* alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- 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).
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Roxampexom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Stabilná ischemická choroba srdca

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne epizóda nestabilnej angíny pectoris (závažná alebo nie), pred pokračovaním v liečbe by sa mal dôkladne zhodnotiť pomer prínosu/rizík.

##### Hypotenzia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia sa zriedkavo vyskytuje u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou a jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov, ktorí majú depléciu objemu, napr. vplyvom diuretickej liečby, diétnych obmedzení solí, dialýzy, hnačiek alebo vracania alebo ktorí majú ťažkú hypertenziu závislú od renínu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca s pridruženou poruchou funkcie obličiek alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Toto sa najpravdepodobnejšie vyskytuje u pacientov so závažnejšími stupňami zlyhávania srdca, čo sa odráža v používaní vysokých dávok kľúčkových diuretík, hyponatrémiou alebo funkčnou poruchou obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má starostlivo sledovať začatie liečby a úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia sa týkajú pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhode.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient by sa mal umiestniť do polohy ležmo, a ak je to potrebné, mal by dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pre ďalšie dávky, ktoré sa môžu podávať bez problémov po zvýšení krvného tlaku po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, sa môže pri perindopri le vyskytnúť ďalšie zníženie systémového krvného tlaku.

Tento účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky alebo prerušenie liečby perindoprilom.

##### Pacienti so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií zahrňujúcej pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bol zaznamenaný vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu v budúcnosti zvýšiť riziko kardiovaskulárných príhod a mortality.

### Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných inhibítoroch ACE, perindopril sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, ako aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

### Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má začiatková dávka perindoprilu upraviť podľa klírensu kreatinínu pacienta (pozri časť 4.2), a potom podľa pacientovej odpovede na liečbu. Rutinné monitorovanie draslíka a kreatinínu je u týchto pacientov súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým zlyháváním srdca môže hypotenzia po začatí liečby inhibítormi ACE viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek. V tejto situácii bolo hlásené akútne zlyhanie obličiek, zvyčajne reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie do solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, bolo pozorované zvýšenie hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je obzvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľadom s nízkymi dávkami a starostlivou titráciou dávky. Keďže liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom k vyššiemu uvedenému, má sa ich užívanie prerušiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom sa má sledovať funkcia obličiek.

U niektorých pacientov s hypertenziou bez zjavného už prítomného vaskulárneho ochorenia obličiek sa vyskytlo zvýšenie hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne mierne a prechodné, najmä ak sa perindopril podáva súbežne s diuretikami. Toto je pravdepodobnejšie u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo prerušenie liečby diuretikom a/alebo perindoprilom.

Amlodipín sa môže u týchto pacientov používať v normálnych dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

### 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).

### Precitlivenosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), vrátane perindoprilu, boli zriedkavo zaznamenané prípady angioedému tváre, končatín, pier, 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 príznakov. V takých prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, aj keď antihistaminiká boli pri zmierňovaní príznakov 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 podanie adrenalínu a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod prísny lekársky dohľadom, kým nedôjde k úplnému a trvalému ústupu príznakov.

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 príznaky ustúpili po ukončení podávania inhibítorov ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Súbežné užívanie inhibítorov 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 racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. sirolimom, everolimom, temsirolimom) a vildagliptínom 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. sirolimom, everolimom, temsirolimom) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítory ACE, je potrebná opatrnosť.

#### Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídlavcov) sa vyskytli anafylaktoidné reakcie. U tých istých pacientov sa týmto reakciám zabránilo, keď bola liečba inhibítormi ACE dočasne prerušená, objavili sa však znova po neúmyselnej expozícii.

#### Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

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

#### Pacienti podstupujúci hemodialýzu

U pacientov dialyzovaných pomocou vysoko priepustných membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

#### Transplantácia obličky

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním perindoprilu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky.

#### Hladina draslíka

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 hladiny draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu). 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 opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

#### Gravidita a dojčenie

Roxampex je kontraindikovaný v tehotenstve a pri dojčení kvôli liečivu rosuvastatín (pozri časti 4.3 a 4.6). 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 časť 4.3 a 4.6).

### Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol zaznamenaný kašeľ. Kašeľ je zvyčajne neproduktívny, perzistentný a vymizne po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa má považovať za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

### Intersticiálna choroba pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálnej choroby 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 prejavila intersticiálna choroba pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínmi.

### Porucha funkcie pečene

Tak ako pri iných inhibítormi HMG-CoA-reduktázy, rosuvastatín sa má používať opatrne u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Odporúča sa, aby sa testy funkcie pečene vykonávali pred začatím liečby a 3 mesiace po začatí liečby. Liečba rosuvastatínom sa má prerušiť alebo sa má dávka znížiť, ak je hladina sérových transamináz vyššia ako 3-násobok hornej hranice normy. Miera hlásenia závažných pečenevých príhod (pozostávajúcich hlavne zo zvýšených pečenevých transamináz), pri použití po uvedení lieku na trh, je vyššia pri dávke 40 mg.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreózou alebo nefrotickým syndrómom sa má primárne ochorenie liečiť pred začatím liečby rosuvastatínom.

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

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčaná dávka nebola stanovená. Liečba amlodipínom sa má preto začať najnižšou dávkou dávkovacieho režimu a je potrebné dbať na zvýšenú pozornosť pri začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a dôkladné monitorovanie.

### Pacienti s diabetom

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 na ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

V štúdiu 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.

U pacientov s diabetom liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE starostlivo monitorovať kontrola glykémie (pozri časť 4.5).

### Etnické rozdiely

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).

Inhibítory ACE spôsobujú vyššiu mieru angioedému u pacientov čiernej rasy ako u iných pacientov.

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.

#### Chirurgický zákrok/anestézia

U pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok alebo počas anestézie použitím liečiv vyvolávajúcich hypotenziu môže perindopril sekundárne blokovat' tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má prerušiť jeden deň pred operáciou. Ak dôjde k hypotenzii a považuje sa za príčinu tohto mechanizmu, je ju možné upraviť zväčšením objemu.

#### 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 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 liečiv. Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy je výskyt hlásených prípadov rabdomyolýzy spojených s užívaním rosuvastatínu v sledovaní po uvedení lieku na trh vyšší pri dávke 40 mg.

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očnú myasténiu (pozri časť 4.8). Roxampex 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 vzniku myopatie/rabdomyolýzy:

- porucha funkcie obličiek;
- hypotyroidizmus;
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch;
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov 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 príznaky ťažké a spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj ak sú hodnoty CK ≤ 5-násobkom ULN), liečba sa má 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 (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 skúšaní 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 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časť 4.5 a časť 4.8.).

Roxampex 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 rosuvastatínu a kyseliny fusidovej má byť zvážená individuálne a pod prísny lekársky dohľadom.

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

#### 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 titracii 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).

#### Lítium

Kombinácia lítia a perindoprilu sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Lieky šetriace draslík, doplnky draslíka alebo náhradné soli obsahujúce draslík

Kombinácia perindoprilu a liekov šetriacich draslík, doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

#### 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.

#### 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 reakcie, liečba Roxampexom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ak sa u pacienta počas užívania Roxampexu objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Roxampexom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Súvisiace s rosuvastatínom

##### Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

*Inhibitory transportných proteínov:* Rosuvastatín je substrátom určitých transportných proteínov, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie rosuvastatínu s liekmi, ktoré sú inhibítormi týchto transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu 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 plazmatické koncentrácie cyklosporínu.

*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 sedemnasobným zvýšením AUC a  $C_{max}$  rosuvastatínu v uvedenom poradí. Môže sa zvážiť 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 ( $\geq 1$  g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy, pravdepodobne preto, že môžu spôsobiť myopatiu aj pri samostatnom podaní. Podávanie dávok 30 mg alebo 40 mg je kontraindikované so súbežným užívaním fibrátov (pozri časti 4.3 a 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 hydroxid 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 neskúmalo.

*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 spôsobiť renálnu insuficienciu a môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko akumulácie rosuvastatínu. V niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK) a rabdomyolýze. Odporúča sa kontrolovať funkciu obličiek a CPK počas súbežného užívania tikagreloru a rosuvastatínu.

*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 interagujúcich liekov, 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 pri zvyšovaní dávky rosuvastatínu nad 20 mg.

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

<b>2-násobné alebo viac ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v 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 ↑
<b>Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
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 ↑
itrakonazol 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 ↑**

**Zníženie 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 „↑“, 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 účinok na pomer AUC rosuvastatínu pri súbežnom podávaní v dávkach: aleglitazar 0,3 mg podávaný 7 dní; fenofibrát 67 mg podávaný TID počas 7 dní; flukonazol 200 mg podávaný OD počas 11 dní; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg podávané BID počas 8 dní; ketokonazol 200 mg podávaný BID počas 7 dní; rifampicín 450 mg podávaný OD počas 7 dní; silymarin 140 mg podávaný 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 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.

### 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 vyvolávajúce hyperkaliémiu

Niektoré liečivá alebo terapeutické skupiny liečiv môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

#### 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 aferézou lipoproteínov s nízkou hustotou použitím síranu dextrátu pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

*Sakubitril/valsartan:* Súbežné používanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4):

*Aliskirén:* U iných pacientov ako sú diabetici alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek narastá riziko hyperkaliémie, zhoršenie renálnej funkcie a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

*Súbežná liečba s inhibítormi ACE a blokátormi receptorov angiotenzínu:* V literatúre sa uvádza, že u pacientov so vzniknutým aterosklerotickým ochorením, zlyháváním srdca alebo diabetom s poškodením koncových orgánov je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom 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 receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne určované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.

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

*Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol):* Pri súbežnom užívaní kotrimoxazolu (trimetoprimu/sulfametoxazolu) môže byť u pacientov zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4.).

*Diuretiká šetriace draslík (napr. triamterén, amilorid...), doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík:* Aj keď draslík v sére zvyčajne zostáva v rámci hraníc normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Diuretiká šetriace draslík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík môžu viesť k významnému zvýšeniu draslíka v sére. Je potrebné postupovať opatrne, keď sa perindopril podáva súbežne s inými látkami, ktoré zvyšujú draslík v sére, ako je napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim účinkuje ako diuretikum šetriace draslík ako amilorid. Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liečivami sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je

napriek tomu súbežné použitie indikované, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére. O použití spironolaktónu pri zlyhávaní srdca pozri nižšie.

*Lítium:* Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu 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 vyžadujúce osobitnú pozornosť:*

*Antidiabetiká (inzulín, perorálne antidiabetiká):* Epidemiologické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne antidiabetiká) môže zosilniť účinok na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie.

Pravdepodobnosť daného javu je vyššia počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

*Baklofén:* Zosilnenie antihypertenzívneho účinku. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby prispôsobenie dávky antihypertenzíva.

*Draslík nešetriace diuretiká:* Pacienti užívajúci diuretiká, najmä tí s depléciou objemu a/alebo solí, môžu po začatí liečby inhibítorom ACE zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku. Možnosť hypotenzívnych účinkov sa môže znížiť prerušením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

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

Pri *kongestívnom zlyhávaní srdca liečeného diuretikami* sa má začať podávať inhibítor ACE v nízkych dávkach s možným znížením 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 zlyhávania srdca triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami existuje riziko hyperkaliémie, potenciálne letálne, najmä v prípade nedodržiavania odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie. Pred začatím podávania kombinácie sa má skontrolovať neprítomnosť hyperkaliémie a porucha funkcie obličiek. V prvom mesiaci liečby sa odporúča pozorné sledovanie kaliémie a kreatinínémie na začiatku raz týždenne a následne každý mesiac.

*Nesteroidné antiflogistiká (vrátane vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej  $\geq 3$  g/deň):* Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistik, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID), môže sa vyskytnúť oslabenie 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 zväžiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

*Lieky zvyšujúce riziko angioedému*

Súbežné použitie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože to zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné použitie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimom, everolimom, temsirolimom) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce pozornosť:

*Antihypertenzíva a vazodilatancia:* Súbežné používanie týchto liečiv môže zvýšiť hypotenzívny účinok perindoprilu. Súbežné používanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže ešte viac znižovať krvný tlak.

*Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín):* U pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE je zvýšené riziko angioedému v dôsledku gliptínom zníženej aktivity dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV).

*Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká:* Súbežné používanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s inhibítormi ACE môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

*Sympatomimetiká:* Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzívny účinok inhibítorov ACE.

*Zlato:* Nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú začervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu.

*Cyklosporín:* Pri súbežnom používaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

*Heparín:* Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom používaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Súvisiace s amlodipínom

Účinky iných liekov na amlodipín

*Inhibítory CYP3A4:* Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamilom alebo diltiazemom) môže zapríčiniť signifikantné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších ľudí. Preto môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

*Induktory CYP3A4:* Pri súbežnom podaní známych induktorov CYP3A4 sa môže plazmatická koncentrácia amlodipínu meniť. Preto sa musí monitorovať krvný tlak a regulácia dávky sa musí brať do úvahy počas a po súbežnom podávaní, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*).

*Dantrolén (infúzia):* U zvierat sú po podaní verapamilu a dantrolénu i.v. pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa u pacientov náchylných k malígnej hypertermii a v liečbe malígnej hypertermie odporúča vyhnúť súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie krvného tlaku zvyšujú účinky iných liekov s antihypertenzívnymi vlastnosťami.

*Takrolimus:* Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný súbežne s amlodipínom, ale farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi, a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

*Inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin):* Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus

a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

*Cyklosporín:* S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykovali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, u ktorých sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie pred podaním ďalšej dávky („trough“) (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zväziť sledovanie hladín cyklosporínu, a ak je to nevyhnutné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

*Simvastatín:* Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu zvýšilo expozíciu simvastatínu o 77 % v porovnaní so samotným simvastatínom. Dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín sa má obmedziť na 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

*Pediatrická populácia:* Rozsah interakcií u pediatrických pacientov nie je známy.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie**

Roxampex je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.

##### Gravidita

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, liečbu je potrebné okamžite ukončiť.

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 inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Pokiaľ je potvrdená gravidita, liečba inhibítorom 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).

Bezpečnosť amlodipínu u žien sa počas gravidity nestanovila.

V štúdiách na zvieratách bola pozorovaná reprodukčná toxicita pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa preto odporúča iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, a ak ochorenie samotné predstavuje vyššie riziko pre matku aj plod.

##### Dojčenie

Roxampex je počas dojčenia kontraindikovaný.

U potkanov rosuvastatín prechádza do mlieka. O vylučovaní do materského mlieka u ľudí nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.3).



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.

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorú dostalo dojča, sa odhaduje s interkvartilným rozmedzím 3 - 7 %, maximálne 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Pri rozhodovaní o pokračovaní/prerušení dojčenia a o pokračovaní/prerušení liečby amlodipínom sa majú vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

#### Fertilita

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikových kanálov boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdií na potkanoch boli pozorované nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Roxampex môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V dôsledku toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že sa počas liečby môže vyskytnúť závrat.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu je v súlade s bezpečnostným profilom inhibítorov ACE:

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach a pozorované pri perindopriľe sú: závrat, bolesť hlavy, parestézie, vertigo, poruchy videnia, tinitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, abdominálna bolesť, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, svrbenie, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

##### b. Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení na trh s perindoprilom, rosuvastatínom a amlodipínom a sú rozdelené podľa frekvencie 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 (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		rosuvastatín	perindopril	amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	eoziñofília	-	menej časté*	-
	agranulocytóza alebo pancytopenia	-	veľmi zriedkavé	-
	zníženie hemoglobínu a zníženie hematokritu	-	veľmi zriedkavé	-
	leukopénia/neutropénia	-	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia	-	veľmi zriedkavé	-

	u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)			
	trombocytopenia	zriedkavé	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému (tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4))	zriedkavé	-	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	diabetes mellitus <sup>1</sup>	časté	-	-
	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	zriedkavé	-
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	menej časté *	-
	hyperkaliémia reverzibilná pri prerušení liečby (pozri časť 4.4)	-	menej časté *	-
	hyponatriémia	-	menej časté *	-
	hyperglykémia	-	-	veľmi zriedkavé
<b>Psychické poruchy</b>	poruchy nálady	-	menej časté	menej časté
	poruchy spánku	neznáme	menej časté	-
	insomnia	-	-	menej časté
	depresia	neznáme	menej časté	menej časté
	zmätenosť	-	veľmi zriedkavé	zriedkavé
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat	časté	časté	časté
	bolesť hlavy	časté	časté	časté
	parestézie	-	časté	-
	vertigo	-	časté	-
	somnolencia	-	menej časté *	časté
	synkopa	-	menej časté *	menej časté
	polyneuropatia	veľmi zriedkavé	-	-
	strata pamäti	veľmi zriedkavé	-	-
	periférna neuropatia	neznáme	-	veľmi zriedkavé
	poruchy spánku (vrátane insomnie a nočných môr)	neznáme	-	-
	tremor	-	-	menej časté
	hypostézia	-	-	menej časté
	hypertónia	-	-	veľmi zriedkavé
	myasténia gravis	neznáme	-	-
<b>Poruchy oka</b>	poruchy videnia	-	časté	časté
	očná myasténia	neznáme	-	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	tinitus	-	časté	menej časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	palpitácie	-	menej časté *	časté
	tachykardia	-	menej časté *	-
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé	-
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikálnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	-	veľmi zriedkavé	menej časté
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny	-	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé

	v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)			
<b>Poruchy ciev</b>	hypotenzia (a prejavy spojené s hypotenziou)	-	časté	menej časté
	vaskulitída	-	menej časté *	veľmi zriedkavé
	cievna mozgová príhoda pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé	-
	návaly tepla	-	zriedkavé	časté
	Raynaudov fenomén	-	neznáme	-
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	kašeľ	neznáme	časté	menej časté
	dyspnoe	neznáme	časté	časté
	bronchospazmus	-	menej časté	-
	eozinofilná pneumónia	-	veľmi zriedkavé	-
	rinitída	-	veľmi zriedkavé	menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha	časté	časté	časté
	zápcha	časté	časté	-
	hnačka	neznáme	časté	-
	dysgeúzia	-	časté	menej časté
	dyspepsia	-	časté	časté
	nauzea	časté	časté	časté
	vracanie	-	časté	menej časté
	sucho v ústach	-	menej časté	menej časté
	pankreatitída	zriedkavé	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	zmena počtu stolíc (vrátane hnačky a zápchy)	-	-	časté
	gastritída	-	-	veľmi zriedkavé
	gingiválna hyperplázia	-	-	veľmi zriedkavé
	<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	zvýšenie hepatálnych transamináz	zriedkavé	-
hepatitída cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
žltáčka		veľmi zriedkavé	-	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	pruritis	menej časté	časté	-
	vyrážka	menej časté	časté	menej časté
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	menej časté	menej časté
	angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	-	menej časté	veľmi zriedkavé
	fotosenzitívne reakcie	-	menej časté *	veľmi zriedkavé
	pemfigoid	-	menej časté *	-
	zhoršenie psoriázy	-	zriedkavé*	-
	hyperhidróza	-	menej časté	menej časté
	multiformný erytém	-	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	neznáme	-	veľmi zriedkavé
	alopécia	-	-	menej časté
	purpura	-	-	menej časté

	zmeny zafarbenia pokožky	-	-	menej časté
	pruritus	-	-	menej časté
	exantém	-	-	menej časté
	exfoliatívna dermatitída	-	-	veľmi zriedkavé
	Quinckeho edém	-	-	veľmi zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	-	-	neznáme
	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)	neznáme	-	-
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	svalové kŕče	-	časté	časté
	artralgia	veľmi zriedkavé	menej časté *	menej časté
	myalgia	časté	menej časté *	menej časté
	myopatia (vrátane myozitídy)	zriedkavé	-	-
	rabdomyolýza	zriedkavé	-	-
	poškodenie šliach, niekedy komplikované ruptúrou	neznáme	-	-
	ruptúra svalu	zriedkavé	-	-
	syndróm podobný lupusu	zriedkavé	-	-
	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia	neznáme	-	-
	opuch členkov	-	-	časté
	bolesť chrbta	-	-	menej časté
<b>Poruchy obličiek a močovej sústavy</b>	renálna insuficiencia	-	menej časté	-
	akútne zlyhanie obličiek	-	zriedkavé	-
	hematúria	veľmi zriedkavé	-	-
	poruchy močenia	-	-	menej časté
	noktúria	-	-	menej časté
	zvýšená frekvencia močenia	-	-	menej časté
	anúria/oligúria	-	zriedkavé	-
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	erektálna dysfunkcia	-	menej časté	menej časté
	gynekomastia	veľmi zriedkavé	-	menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	asténia	časté	časté	-
	únava	-	-	časté
	bolesť na hrudníku	-	menej časté *	menej časté
	bolesť	-	-	menej časté
	celkový pocit choroby	-	menej časté *	menej časté
	periférny edém	-	menej časté *	-
	pyrexia	-	menej časté *	-
	edém	neznáme	-	veľmi časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšená hladina močoviny v krvi	-	menej časté *	-
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	menej časté *	-
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	-	zriedkavé	-
	zvýšenie hepatálnych enzýmov	-	zriedkavé	-
	nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti	-	-	menej časté
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného procesu</b>	pád	-	menej časté *	-

<sup>1</sup> Frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glukóza v krvi nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triacylglyceroly, hypertenzia v anamnéze).

\* väčšinou zodpovedajúce cholestáze

Tak ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, incidencia nežiaducich účinkov je závislá od dávky.

### **Ďalšie informácie súvisiace s rosuvastatínom**

*Účinky na obličky:* U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria väčšinou tubulárneho pôvodu. Pri podávaní 10 mg a 20 mg rosuvastatínu sa pozorovala v určitom časovom úseku liečby zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac 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 užívania po uvedení na trh 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 intersticiálnej choroby 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-týždňovom klinickom skúšaní sa u detí a dospievajúcich pozorovalo, častejšie ako u dospelých, zvýšenie kreatínkinázy  $> 10$ -násobok ULN a svalové príznaky 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.

#### 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

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Medzi príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, úzkosť a kašeľ.

Dostupné údaje o amlodipíne naznačujú, že výrazné predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vedúca až do šoku aj so smrteľným následkom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavovať oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

### 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 polohou hlavy. 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, inhibítory HMG-CoA-reduktázy, iné kombinácie, ATC kód: C10BX14.

Roxampex je kombinácia *terc*-butylamínovej soli perindoprilu - inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín; amlodipínu - antagonistu vápnika a rosuvastatínu - selektívneho a kompetitívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy. Jeho farmakologické vlastnosti sú odvodené od vlastností každej zo zložiek užívaných samostatne.

#### Mechanizmus účinku

##### *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 na 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.

##### *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 vo svaloch 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 koncentraciami

renínu.

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

Perindopril odľahčuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: znížením 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 svalu.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

#### *Súvisiace s amlodipínom*

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalých kanálov alebo antagonistá vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do hladkých svalov srdca a ciev.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný účinok na hladké svaly ciev.

#### Farmakodynamické účinky

##### *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 stojí.

Antihypertenzný 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.

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 inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 amlodipínom*

Mechanizmus antihypertenzívneho účinku amlodipínu spočíva v priamom relaxačnom účinku na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje angínu nie je úplne stanovený, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledujúcimi mechanizmami.

1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly, čím znižuje celkovú periférnu rezistenciu („afterload“), proti ktorej musí srdce pracovať. Keďže srdcový tep zostáva stabilný, týmto odľahčením práce srdca sa znižuje spotreba energie v myokarde a jeho nároky na kyslík.

2) Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne zahŕňa aj dilatáciu hlavných vetiev koronárnych tepien a koronárnych arterioly v normálnych aj ischemických oblastiach. Touto dilatáciou sa zvyšuje dodanie kyslíka do myokardu u pacientov so spazmom koronárnych tepien (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku angíny a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania glyceroltrinitrátu.

Amlodipín sa nespája so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo zmenami plazmatických lipidov a je vhodný pre pacientov s astmou, diabetom a dnou.

#### Použitie u pacientov s ischemickou chorobou srdca (CAD)

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických udalostí u pacientov s chorobou koronárnych tepien (CAD) bola hodnotená v nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (CAMELOT). 663 z týchto pacientov bolo liečených amlodipínom v dávke 5 - 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávke 10 - 20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebom, navyše k štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou, počas 2 rokov. Kľúčové výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom sa spája s menším počtom hospitalizáciami pre angínu a revaskularizačné procedúry u pacientov s CAD.

<b>Tabuľka 1. Výskyt významných klinických výsledkov v štúdií CAMELOT</b>					
Výsledky	Miera výskytu kardiovaskulárnych udalostí			amlodipín vs. placebo	
	amlodipín	placebo	enalapril	pomer rizika (95% IS)	hodnota p
<b>Primárne cieľové ukazovatele</b>					
Nežiaduce kardiovaskulárne udalosti	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Jednotlivé zložky</b>					
Ischemická revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Mozgová príhoda alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Smrť z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27



Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
<b>Skratky:</b> CHF - kongestívne zlyhávanie srdca; IS - interval spoľahlivosti; IM - infarkt myokardu; TIA - tranzitórny ischemický atak.					

#### Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické skúšania založené na záťažových testoch u pacientov so zlyhávaním srdca triedy II-IV podľa NYHA ukázali, že amlodipín nespôsobuje zhoršenie klinického stavu hodnoteného pomocou tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so srdcovou dekompenzáciou triedy NYHA III-IV, ktorí boli liečení digoxínom, diuretikami a inhibítormi ACE ukázala, že amlodipín nevedie k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovaného rizika mortality a morbiditu spojenej so zlyhávaním srdca.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii s následným sledovaním „follow up“ (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov, naznačujúcich základné ischemické ochorenie, na stabilných dávkach inhibítorov ACE, digoxínu a diuretika nemal amlodipín vplyv na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. U tej istej populácie sa amlodipín spájal so zvýšeným výskytom hlásení pľúcneho edému.

#### Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbiditu a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5 - 10 mg/deň (blokátor vápnikových kanálov) alebo lizinopril 10 - 40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 - 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre ischemickú chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (> 6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl alebo < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z fatálnej ischemickej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny cieľový ukazovateľ sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: pomer rizika (PR) 0,98, 95 % IS (0,90 - 1,07), p = 0,65. Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia zlyhávania srdca (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho ukazovateľa) významne vyššia v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % oproti 7,7 %, PR 1,38, 95 % IS [1,25 - 1,52], p < 0,001). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: PR 0,96, 95 % IS [0,89 - 1,02], p = 0,20.

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

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 udržuje.

Rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou, s hypertriacylglycerolémiou aj 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 odporúčaní Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS; 1998). Približne 80 % pacientov užívajúcich 10 mg rosuvastatínu dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané EAS.

V rozsiahlej štúdií so 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 odporúčaníach 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).

Zdôvodnenie použitia statínov v primárnej prevencii: Intervenčné skúšanie s rosuvastatínom (JUPITER), posudzoval vplyv rosuvastatínu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych udalostí u 17 802 mužov ( $\geq 50$  rokov) a žien ( $\geq 60$  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 placebo. 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 osôb (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 placebo. 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 skúšaní 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 infekcie močových ciest (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).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *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 klirensu 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 naznačujú, že rosuvastatín je slabým substrátom metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450. Hlavným zúčastneným izoenzýmom je CYP2C9, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-demetylovaný metabolit a laktón. N-demetylovaný metabolit je približne o 50 % menej účinný ako rosuvastatín, kým laktónová forma sa považuje za klinicky neúčinnú. Inhibíciu HMG-CoA-reduktázy v cirkulácii možno z viac ako 90 % vysvetliť aktivitou rosuvastatínu.

#### 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 klirensu je približne 50 l/h (variačný koeficient 21,7 %). Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, do vychytávania rosuvastatínu pečenoú je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečenoú.

#### *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 nižšie „Pediatrická populácia“).

#### *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. 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 kaukazskou 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistil 3-násobný vzostup plazmatických koncentrácií a 9-násobný vzostup koncentrácie N-demetylovaného metabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií rosuvastatínu u osôb podstupujúcich hemodialýzu 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*

Do distribúcie inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, sú zahrnuté transportné proteíny OATP1B1 a BCRP. 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. Táto špecifická genotypizácia nie je súčasťou klinickej praxe, ale pacientom, o ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmu, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

### *Súvisiace s perindoprilom*

#### Absorpcia

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 prekursor. 27 % 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 príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, terc-butylamóniová soľ perindoprilu 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.

#### *Porucha funkcie pečene*

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 amlodipínom*

##### Absorpcia

Po perorálnom podaní v terapeutických dávkach sa amlodipín dobre vstrebáva s maximálnymi koncentráciami v krvi 6 - 12 hodín po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64 - 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

##### Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie preukázali, že väzba cirkulujúceho amlodipínu na plazmatické bielkoviny je približne 97,5 %.

##### Biotransformácia

Amlodipín sa v pečeni rozsiahlo metabolizuje na neaktívne metabolity, pričom 10 % materskej molekuly a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

##### Eliminácia

Terminálny plazmatický eliminačný polčas je približne 35 - 50 hodín a zodpovedá podávaniu amlodipínu jedenkrát denne.

#### *Porucha funkcie pečene*

O podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú dostupné veľmi obmedzené klinické údaje. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie polčasu a zvýšenie AUC o približne 40 - 60 %.

#### *Použitie u starších ľudí*

Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších aj mladších osôb je podobný. Klírens amlodipínu má u starších pacientov tendenciu sa znižovať s rastúcou AUC a eliminačným polčasom. Zvýšenie AUC a eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca bolo také, aké sa u pacientov skúmanej vekovej skupiny očakáva.

#### *Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah*

Súbežné podávanie perindoprilu s rosuvastatínom viedlo k mierne nižším maximálnym koncentráciám perindoprilu a jeho aktívneho metabolitu, perindoprilátu, približne o 10 %, čo nemá vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť kombinovaného použitia perindoprilu a rosuvastatínu.

Súbežné podávanie rosuvastatínu s amlodipínom viedlo k mierne vyšším maximálnym koncentráciám rosuvastatínu o 16 %, ktoré neovplyvňujú účinnosť ani bezpečnosť kombinovaného použitia rosuvastatínu a amlodipínu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### 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 myší, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na žlčník 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 terapeutickkej expozície.

#### Súvisiace s perindoprilom

V štúdiách chronickej toxicity po perorálnom podaní (na potkanoch a opiciach) je cieľovým orgánom oblička s reverzibilným poškodením.

V štúdiách *in vitro* alebo *in vivo* sa nepozorovala žiadna mutagenita.

Reprodukčné toxikologické štúdie (potkany, myši, králiky a opice) nepreukázali embryotoxicitu ani teratogenitu. Preukázalo sa však, že skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, je vyvolanie nežiaducich účinkov na neskorý vývin plodu, čo viedlo k smrti plodu a vrodeným chybám u hlodavcov a králikov: pozorovali sa renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Plodnosť nebola ovplyvnená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach sa nepozorovala žiadna karcinogenita.

#### Súvisiace s amlodipínom

##### *Reprodukčná toxikológia*

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený čas vrhu, dlhšie trvanie vrhu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

##### *Porucha fertility*

U potkanov (samci počas 64 dní a samice 14 dní pred párením), liečených amlodipínom v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí zodpovedajúcej 10 mg po prepočítaní na základe mg/m<sup>2</sup>) nebol zaznamenaný žiadny účinok na fertilitu. V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí, vyjadrenej v mg/kg, sa zistilo zníženie plazmatických koncentrácií folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu ako aj zníženia hustoty spermií a počtu zrejých spermatíd a Sertolihových buniek.

##### *Karcinogenéza, mutagenéza*

U potkanov a myši, ktorým bol podávaný amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby zodpovedali denným úrovňam dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa neprejavili žiadne náznaky karcinogenity. Najvyššia dávka (u myši podobná a u potkanov dvojnásobná\* ako maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg na základe mg/m<sup>2</sup>) bola blízka maximálnej dávke tolerovanej myšami, no nie potkanmi.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na gémovej alebo chromozómovej úrovni.

\*V prepočte na hmotnosť pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (typ 200)

celulóza, mikrokryštalická (typ 112)

krospovidón (typ A)

oxid kremičitý, koloidný bezvodý

stearát horečnatý

#### Filmový obal

polyvinylalkohol

makrogol 3350

oxid titaničitý (E171)

mastenec

žltý oxid železitý (E172) – *okrem 20 mg/10 mg/8 mg filmom obalených tabliet*

červený oxid železitý (E172) – *len v 20 mg/5 mg/4 mg filmom obalených tabletách, 10 mg/5 mg/8 mg filmom obalených tabletách a 10 mg/5 mg/4 mg filmom obalených tabletách*

čierny oxid železitý (E172) – *len v 10 mg/5 mg/8 mg filmom obalených tabletách a 10 mg/5 mg/4 mg filmom obalených tabletách*

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať 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): 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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 REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety: 58/0363/19-S  
Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety: 58/0364/19-S  
Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety: 58/0365/19-S  
Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obalené tablety: 58/0366/19-S  
Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obalené tablety: 58/0367/19-S  
Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obalené tablety: 58/0368/19-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023

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