

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmsko obložene tablete
Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmsko obložene tablete
Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmsko obložene tablete
Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmsko obložene tablete
Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmsko obložene tablete
Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina, kar ustreza 10,395 mg kalcijevega rosuvastatinata, 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,934 mg amlodipinijevega besilata, in 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindoprila.

Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina, kar ustreza 10,395 mg kalcijevega rosuvastatinata, 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,934 mg amlodipinijevega besilata, in 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindoprila.

Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina, kar ustreza 10,395 mg kalcijevega rosuvastatinata, 10 mg amlodipina, kar ustreza 13,870 mg amlodipinijevega besilata, in 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindoprila.

Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina, kar ustreza 20,79 mg kalcijevega rosuvastatinata, 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,934 mg amlodipinijevega besilata, in 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindoprila.

Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina, kar ustreza 20,79 mg kalcijevega rosuvastatinata, 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,934 mg amlodipinijevega besilata, in 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindoprila.

Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina, kar ustreza 20,79 mg kalcijevega rosuvastatinata, 10 mg amlodipina, kar ustreza 13,87 mg amlodipinijevega besilata, in 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindoprila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

10 mg/5 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Umazano roza, okrogle, rahlo bikonveksne, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PAR1 na eni strani tablete (premer tablete: približno 8,5 mm).

10 mg/5 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Bledo roza rjave, okrogle, rahlo bikonveksne, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PAR2 na eni strani tablete (premer tablete: približno 8,5 mm).

10 mg/10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Rumenkasto rjave, okrogle, rahlo bikonveksne, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 1 of 34
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vtisnjeno oznako PAR3 na eni strani tablete (premer tablete: približno 11 mm).

20 mg/5 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžno roza, okrogle, rahlo bikonveksne, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PAR4 na eni strani tablete (premer tablete: približno 11 mm).

20 mg/5 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumene, okrogle, rahlo bikonveksne, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PAR5 na eni strani tablete (premer tablete: približno 11 mm).

20 mg/10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle, rahlo bikonveksne, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PAR6 na eni strani tablete (premer tablete: približno 11 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Roxampex je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo rosuvastatina ter kombinacije perindoprila in amlodipina v odmerkih, ki so enaki kot v tej kombinaciji, za zdravljenje hipertenzije in enega od naslednjih sočasnih stanj:

- primarne hiperholesterolemije (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešane dislipidemije (tipa IIb), dodatno ob dieti, kadar je odziv nanjo in na druge nefarmakološke načine zdravljenja (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) neustrezen.
- homozigotne družinske hiperholesterolemije, dodatno ob dieti in drugih ukrepih za znižanje ravni lipidov (npr. LDL-afereza) ali kadar ti načini zdravljenja niso primerni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Roxampex je ena tableta na dan, najbolje zjutraj pred obrokom.

Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni primerno za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Roxampex, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Roxampex mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je zaradi kakršnega koli razloga (npr. na novo diagnosticirana sorodna bolezen, sprememba stanja bolnika ali interakcija z zdravili) treba spremeniti odmerek katere od učinkovin fiksne kombinacije, je za določitev odmerka treba ponovno uporabiti posamezne učinkovine.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je treba vrednost kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike lahko zdravimo, ko preučimo delovanje ledvic in odziv krvnega tlaka.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Zdravilo Roxampex ni primerno za bolnike z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 in < 60 ml/min). Pri teh bolnikih priporočamo individualno titracijo

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 2 of 34
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

posameznih učinkovin.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina 60 ml/min ali več odmerka ni treba prilagajati.

Bolnikovo stanje običajno spremljamo s pogostim merjenjem količine kreatinina in kalija.

Okvarjeno jetrno delovanje

Pri hudo okvarjenem jetrnem delovanju je zdravljenje kontraindicirano. Zdravilo Roxampex je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zmerno okvarjenim jetrnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih z oceno 7 ali manj po Child-Pughovi lestvici sistemska izpostavljenost rosuvastatinu ni bila povečana. Pri bolnikih z oceno 8 ali 9 po Child-Pughovi lestvici pa je bila sistemska izpostavljenost povečana (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je zato treba presoditi, ali je potrebna ocena ledvičnega delovanja (glejte poglavje 4.4). Z zdravljenjem bolnikov z oceno nad 9 po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj.

Rasa

Farmakokinetične raziskave kažejo, da je sistemska izpostavljenost rosuvastatinu pri Azijcih večja kot pri belcih (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Genetski polimorfizmi

Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povečajo izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, za katere je znano, da imajo takšne specifične vrste polimorfizmov, je priporočljiv nižji dnevni odmerek rosuvastatina.

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rbdomiolizo) se poveča, če se rosuvastatin uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi medsebojnih delovanj s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, to vključuje kombinacije ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih; če je treba, pride v poštev začasna prekinitvev zdravljenja z rosuvastatinom. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z rosuvastatinom ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Zdravila Roxampex ne smemo dajati otrokom in mladostnikom, ker pri njih učinkovitost in prenašanje zdravila Roxampex še nista bila dokazana.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine, kateri koli drug zaviralec ACE, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda jetrna okvara; aktivna jetrna bolezen, tudi nepojasnjeno dolgotrajno povečanje transaminaz v serumu ali povečanje ravnih transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (ZMN);
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min);
- miopatija;
- sočasno zdravljenje s kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5);
- sočasno zdravljenje s ciklosporinom;
- nosečnost in dojenje;
- ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite;
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- ACE;
- dedni ali idiopatični angioedem;
 - sočasna uporaba zdravila Roxampex in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
 - zunajtelesna zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5);
 - pomembna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4);
 - sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Roxampex se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5);
 - huda hipotenzija;
 - šok (vključno s kardiogenim šokom);
 - zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje);
 - hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če bolnik v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom doživi epizodo nestabilne angine pectoris (hujšo ali ne), moramo pred nadaljevanjem zdravljenja natančno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Bolj verjetna je pri bolnikih, ki so v stanju hipovolemije zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri vseh s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Simptomatska hipotenzija se lahko pojavi pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, ki je ali pa ni povezana z okvaro ledvičnega delovanja. Pogostejša je pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, in pri bolnikih s hiponatriemijo ali okvaro ledvičnega delovanja. Bolnike z velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba skrbno spremljati na začetku zdravljenja in pri spreminjanju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Isto velja tudi za bolnike z ishemično srčno ali možganskožilno boleznijo. Preveliko znižanje krvnega tlaka lahko pri teh bolnikih povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

Pri pojavu hipotenzije je treba bolnika položiti v vodoravno lego z nizkim vzglavjem in mu z intravensko infuzijo 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) po potrebi povečati plazemski volumen. Začasna hipertenzija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko krvni tlak med zdravljenjem s perindoprilom dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in zdravljenja zaradi njega ponavadi ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje s perindoprilom.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razreda III in IV po klasifikaciji NYHA) so poročali o večji pogostosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 4 of 34
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tako kot druge zaviralce ACE je treba tudi perindopril uporabljati previdno pri bolnikih z zožitvijo mitralne zaklopke in z zaporo v iztoku iz levega prekata, kot je zožitev aortne zaklopke, ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) je treba odmerek perindoprila prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2) in šele nato odzivu na zdravljenje. Redno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je pri bolnikih z ledvično okvaro del običajne medicinske prakse (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija na začetku zdravljenja z zaviralci ACE povzroči dodatno okvaro ledvičnega delovanja. Poročali so o običajno reverzibilni akutni ledvični odpovedi pri teh bolnikih.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije ene same delujoče ledvice, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Zdravljenje takih bolnikov začnemo pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Zdravljenje z diuretiki lahko k temu dodatno prispeva, zato ga je treba v prvih tednih zdravljenja s perindoprilom prekiniti in spremljati ledvično delovanje.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne ledvične žilne bolezni je prišlo do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo običajno majhno in prehodno, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro. V tem primeru je treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali perindoprilom.

Amlodipin se lahko pri teh bolnikih uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se z dializo ne da odstraniti.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se nevtropenija redko pojavi.

Perindopril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali s prokainamidom, ali pri kombinaciji teh dejavnikov, še zlasti, če bolniki že imajo predhodno zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če perindopril uporabljamo pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov, bolnikom pa je treba naročiti, da zdravniku sporočijo pojav kakršnegakoli znaka okužbe (npr. vnetje grla, zvišana telesna temperatura).

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralcem ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride kadarkoli med zdravljenjem.

V takih primerih je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in bolnika ustrezno spremljati ter zagotoviti, da simptomi popolnoma izginejo, preden se bolnika odpusti domov. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, se je stanje običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so bili pri lajšanju simptomov koristni antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrtno nevaren. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. To lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z uporabo zaviralcev ACE, je tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so v redkih primerih poročali o pojavu intestinalnega angioedema. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (s slabostjo ali z bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih so bili brez predhodnega angioedema obraza in z normalnimi vrednostmi C-1 esteraze. Angioedem so diagnosticirali s pomočjo CT slikanja trebušne votline, ultrazvoka ali pri operaciji, simptomi pa so prenehali po ukinitvi zaviralca ACE. Intestinalni angioedem moramo vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z bolečinami v trebuhu, ki jemljejo zaviralce ACE.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku enalapрила. Zdravljenje s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez okvare) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. s strupom kožekrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Redko je pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom, prišlo do smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali zdravljenje z zaviralcem ACE.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so na dializi z visokopretočnimi membranami in se sočasno zdravijo z zaviralcem ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri takih bolnikih je treba premisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali pa o uporabi antihipertenzivnega zdravila iz druge skupine.

Presaditev ledvic

Pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni izkušenj z zdravljenjem s perindoprilom.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem koncentracije kalija v serumu (npr. heparina, trimetoprima ali kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev lahko privede do pomembnega povečanja koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije,

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, antagonist angiotenzinskih receptorjev in zgoraj omenjena zdravila uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Roxampex je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem, ker vsebuje rosuvastatin (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Zdravljenje z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi trdovraten, neproduktiven kašelj, ki po prenehanju zdravljenja mine. Upoštevati ga je treba v diferencialni diagnozi kašlja.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Okvarjeno jetrno delovanje

Rosuvastatin je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA previdno uporabljati pri bolnikih, ki prekomerno uživajo večje količine alkohola in/ali imajo v anamnezi jetrno bolezen.

Priporočena je preiskava jetrnega delovanja pred zdravljenjem in po treh mesecih zdravljenja. Če je raven transaminaz v serumu večja od trikratne ZMN, je treba rosuvastatin ukiniti ali zmanjšati odmerke. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrne transaminaze) v uporabi v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg.

Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba pred začetkom zdravljenja z rosuvastatinom zdraviti osnovno bolezen.

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se redko lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Vzrok nastanka tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pojavi zlatenica ali izrazito povečana aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje. Priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri teh bolnikih je treba amlodipin uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se priporoča počasno povečevanje odmerka in pozorno spremljanje.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj omenjeno tveganje odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER je bila skupna pogostnost sladkorne bolezni v skupini, ki je prejela rosuvastatin, 2,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 2,3 %, sladkorna bolezen se je pojavila predvsem pri

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolnikih z vrednostjo glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali inzulin, moramo v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE pozorno spremljati urejenost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Farmakokinetične raziskave kažejo, da je izpostavljenost rosuvastatinu pri Azijcih večja kot pri belcih (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Kot ostali zaviralci ACE je tudi perindopril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina pri bolnikih črne rase.

Kirurški posegi in anestezija

Perindopril lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo s sredstvom, ki povzroča hipotenzijo, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavre tvorbo angiotenzina II. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Učinki na skeletne mišice

O učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji in v redkih primerih tudi rabdomiolizi, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina, še zlasti pa pri uporabi večjih odmerkov od 20 mg. O zelo redkih primerih rabdomiolize so poročali pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA. Farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5), zato je pri kombiniranem zdravljenju potrebna previdnost. Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je število poročil o pojavu rabdomiolize v povezavi z jemanjem rosuvastatina v obdobju trženja večje pri odmerku 40 mg.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Roxampex prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaza (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti drugih vzrokov za njeno povečanje, ki bi lahko vplivali na meritev. Pri močno povečani izhodiščni ravni CK (na več kot petkratno ZMN) je treba v 5 do 7 dneh izvesti test za potrditev meritve. Če je izhodiščna raven CK pri ponovni meritvi večja od petkratne ZMN, se z zdravljenjem ne sme začeti.

Pred zdravljenjem z rosuvastatinom

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG CoA je treba rosuvastatin zelo previdno predpisovati bolnikom s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo oziroma rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, pri katerih se lahko poveča raven rosuvastatina v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba presoditi o razmerju med tveganostjo zdravljenja in njegovo koristnostjo. Priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Pri močno povečani izhodiščni ravni CK (več kot petkratna ZMN) se z zdravljenjem ne sme začeti.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi z občutkom slabosti ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Izmeriti jim je treba raven CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če je raven CK izrazito povečana (na več kot petkratno ZMN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je raven CK enaka petkratni ZMN ali manjša). Če simptomi minejo in se raven CK zmanjša na normalno vrednost, je treba presoditi o ponovnem uvajanju rosuvastatina ali alternativnega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in natančnem spremljanju zdravljenja. Rutinsko spremljanje ravni CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno. Opisani so bili zelo redki primeri imunsko posredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM - *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*) med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in zvišanje kreatin-kinaze, ki trajata kljub prenehanju zdravljenja s statinom.

V kliničnih raziskavah se pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z rosuvastatinom in drugimi zdravili, učinki na skeletne mišice niso povečali. Poročali pa so o pogostejšem pojavljanju miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA hkrati z derivati fibrične kisline (vključno z gemfibrozilom), ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaz in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če ga bolnik jemlje hkrati z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA, zato kombinacija rosuvastatina in gemfibrozila ni priporočena. Skrbno je treba pretehtati koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov ob sočasnem jemanju rosuvastatina in fibratov ali niacina ter možno tveganost njihove uporabe. Sočasno jemanje rosuvastatina v odmerkih po 40 mg in fibratov je kontraindicirano (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravilo Roxampex se ne sme dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju rosuvastatina in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Rosuvastatina ne smejo jemati bolniki z resnim akutnim obolenjem, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročilo ledvično odpoved kot posledico rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večja operacija, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

Zaviralci proteaz

Pri preiskovancih, ki so rosuvastatin prejeli sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili večjo sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejema zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi znižanja lipidov z rosuvastatinom kot možnost za povečanje koncentracije rosuvastatina v plazmi na začetku zdravljenja z rosuvastatinom in med povečevanjem njegovega odmerjanja pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Brez prilagoditve odmerka rosuvastatina sočasna uporaba z določenimi zaviralci proteaz ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Litij

Sočasno jemanje litija in perindoprila na splošno ni priporočeno (glejte poglavje 4.5).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve nadomestki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Sočasno jemanje perindoprila in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih nadomestkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočeno (glejte poglavje 4.5).

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 9 of 34
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo Roxampex nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Če se bolniku med uporabo zdravila Roxampex pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti zdravila Roxampex.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezane z rosuvastatinom

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

Zaviralci transportnih beljakovin: Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina z zdravili, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko poveča koncentracijo rosuvastatina v plazmi in poveča tveganje za miopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

Ciklosporin: Pri sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Rosuvastatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni spremenilo koncentracije ciklosporina v plazmi.

Zaviralci proteaz: Pri sočasnem jemanju proteaznih zaviralcev in rosuvastatina lahko pride do velikega povečanja izpostavljenosti rosuvastatina (glejte preglednico 1). Tako je bila npr. v farmakokinetični študiji sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema proteaznima zaviralcema (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem AUC in približno sedemkratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina. Sočasna uporaba rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem pretehtanju odmerka rosuvastatina, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in gemfibrozila sta se za dvakrat povečali C_{max} in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Podatki iz raziskav o interakcijah kažejo, da pomembnejše farmakokinetične interakcije s fenofibratom niso verjetne, možne pa so farmakodinamične interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki znižajo raven lipidov (v odmerkih 1 g na dan ali več), pri sočasnem jemanju z zaviralci reduktaze HMG-CoA povečajo verjetnost pojava miopatije, kar je verjetno posledica tega, da povzročajo miopatijo tudi pri samostojnem jemanju. Odmerka po 30 mg in 40 mg sta za sočasno dajanje s fibratom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki se

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

morajo začeti zdraviti s 5 mg tabletami.

Ezetimib: Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je pri bolnikih s hiperholesterolemijo povzročila 1,2-kraten porast AUC rosuvastatina (preglednica 1). Vendar farmakodinamične interakcije v smislu neželenih učinkov med rosuvastatinom in ezetimibom ne morejo biti izključene (glejte poglavje 4.4).

Antacid: Pri sočasnem dajanju rosuvastatina in suspenzije antacida, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, se je koncentracija rosuvastatina v plazmi zmanjšala za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, če so dajali antacid dve uri po jemanju rosuvastatina. Klinični pomen interakcije ni raziskan.

Eritromicin: Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in eritromicina se je za 20 % zmanjšala AUC rosuvastatina in za 30 % njegova C_{max} . Interakcija je lahko posledica povečane črevesne motilitete pri jemanju eritromicina.

Encimi citokroma P450: Izsledki raziskav *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je slab substrat za te izoencime. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka preko citokroma P450. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) ni.

Tikagrelor: Tikagrelor lahko povzroči ledvično insuficienco in lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čimer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. V nekaterih primerih je sočasna uporaba tikagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rabdomiolizo. Med sočasno uporabo tikagrelorja in rosuvastatina je priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic in raven CPK.

Medsebojno delovanje, ki zahteva prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1): Če je treba rosuvastatin uporabiti z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek rosuvastatina prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Največji dnevni odmerek rosuvastatina je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu preseгла izpostavljenost pri odmerku 40 mg rosuvastatina, uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20 mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg odmerek rosuvastatina s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Če je videti, da zdravilo poveča AUC rosuvastatina za manj kot 2-krat, začetnega odmerka ni treba zniževati, vendar je potrebna previdnost pri zviševanju odmerka rosuvastatina nad 20 mg.

Preglednica 1. Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC; v padajočem zaporedju velikosti) iz objavljenih kliničnih preskušanj

2-kratno ali večje zvišanje AUC rosuvastatina		
Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratna ↑
Ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratna ↑

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

2-kratno ali večje zvišanje AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratna ↑
Regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratna ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratna ↑
Velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratna ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan/dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratna ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratna ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,2-kratna ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratna ↑
Klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratna ↑

Manj kot 2-kratno zvišanje AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratna ↑
Eltrombopag 75 mg 1x/dan, 10 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratna ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-kratna ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratna ↑
Dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-kratna ↑
Itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratna ↑**
Ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg, 1x/dan, 14 dni	1,2-kratna ↑**

Znižanje AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
Baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in rosuvastatinom samim. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.

Povečanje je označeno kot "↑" in zmanjšanje kot "↓".

**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina, preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje.

1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan, 3x/dan = trikrat na dan, 4x/dan = štirikrat na dan

Naslednja zdravila/kombinacije pri sočasni uporabi niso klinično pomembno vplivala/vplivale na AUC rosuvastatina: Aleglitzar 0,3 mg, 7-dnevno odmerjanje; Fenofibrat 67 mg, 7-dnevno odmerjanje, 3x/dan; Flukonazol 200 mg, 11-dnevno odmerjanje, 1x/dan; Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg, 8-dnevno odmerjanje, 2x/dan; Ketokonazol 200 mg, 7-dnevno odmerjanje, 2x/dan; Rifampin 450 mg, 7-dnevno odmerjanje, 1x/dan; Silimarin 140 mg 5-dnevno odmerjanje, 3x/dan.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 12 of 34
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Antagonisti vitamina K: Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali druge kumarinske antikoagulate), se lahko na začetku zdravljenja z rosuvastatinom ali pri postopnem zvečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, zveča INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Vrednost INR se lahko zmanjša, če prekinemo zdravljenje z rosuvastatinom ali če se zmanjša njegov odmerek. V takem primeru je zaželeno spremljanje INR.

Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomestno zdravljenje: Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %. Zvišanje ravni v plazmi je treba upoštevati pri določanju odmerka peroralnega kontraceptiva. Pri sočasnem dajanju rosuvastatina in zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje ni podatkov o farmakokinetiki, zato podobnega učinka ni mogoče izključiti. Vendar pa je bila ta kombinacija v kliničnih preizkušanjih pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

Druga zdravila:

Digoksin: Podatki iz raziskav o interakcijah kažejo, da klinično pomembne interakcije z digoksinom niso verjetne.

Fusidna kislina: Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z rosuvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

Povezane s perindoprilom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi zdravil lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila, heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

Aliskiren: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ali povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Zunajtelesna zdravljenja:

Zunajtelesna zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sakubitril/valsartan: Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4):

Aliskiren: Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ali povečano srčno-žilno obolenost in umrljivost.

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina: Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro končnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejena le na individualne bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.

Estramustin: Tveganje za povečanje neželenih učinkov, kot je angioedem.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij: Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi perindoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij: Pri sočasnem jemanju litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in o toksičnosti. Kombinacije perindoprila z litijem ne priporočamo. Če je uporaba kombinacije nujna, se priporoča skrbno spremljanje vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

Antidiabetiki (inzulini, peroralni hipoglikemiki): Epidemiološke raziskave so pokazale, da sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulina ali peroralnih antidiabetikov) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Verjetnost hipoglikemije je večja v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem.

Baklofen: Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem: Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 14 of 34
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindopрила.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerke postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju, zdravljenem z diuretikom, je treba zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je treba spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton): Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II–IV (NHYA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s 3 g acetilsalicilne kisline ali več na dan: Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi in povečanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Pri sočasnem predpisovanju moramo biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo popiti dovolj tekočine. Razmisliti je treba o spremljanju ledvičnega delovanja na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih intervalih.

Zdravila, ki povečajo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost:

Antihipertenzivi in vazodilatatorji: Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje nitroglicerina, drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zaviralci ACE.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki: Pri sočasnem jemanju zaviralcev ACE in določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simptomimetiki: Simptomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 15 of 34
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zlato: Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijevega aurotiomalata), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Ciklosporin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Povezane z amlodipinom

Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Spodbujevalci CYP3A4: Ob sočasnem dajanju znanih spodbujevalcev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med sočasnim zdravljenjem in po njem, zlasti z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicinom, šentjanževko), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus: Ob sočasni uporabi amlodipina in takrolimusa obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi. Farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasn. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju vrednosti ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Simvastatin: Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

Klinične študije interakcij so pokazale, da amlodipin ne vpliva na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali warfarina.

Pediatrična populacija: Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Roxampex je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano.

Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, morebitna nevarnost zaviranja HMG-CoA reduktaze pretehta prednosti zdravljenja med nosečnostjo. V raziskavah pri živalih so ugotovili, da so podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja omejeni (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, ga mora takoj prenehati uporabljati.

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno.

Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le, če ni druge varnejše izbire in če bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

Zdravilo Roxampex je med dojenjem kontraindicirano.

Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Podatkov o njegovem izločanju v mleko pri ženskah ni (glejte poglavje 4.3).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ker podatkov o uporabi perindoprila med dojenjem ni na voljo, jemanja perindoprila ne priporočamo in je v obdobju dojenja bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti če je dojenec novorojenček ali nedonošenček.

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Odločitev o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma o nadaljevanju ali prenehanju zdravljenja z amlodipinom je treba sprejeti upoštevajoč korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost

Ni bilo vpliva perindoprila na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Roxampex ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi tega se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo in delo s stroji.

Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil perindoprila je skladen z varnostnim profilom zaviralcev ACE.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah s perindoprilom, so: omotica, glavobol, parestezije, vrtoglavica, motnje vida, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, disgevizija, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični krči in astenija.

b. Tabelaričen seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so s perindoprilom rosuvastatinom in amlodipinom opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih kategorijah pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		rosuvastatin	perindopril	amlodipin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	-	občasni*	-
	agranulocitoza ali pancitopenija	-	zelo redki	-
PI_Text048624_6	- Updated:		Page 18 of 34	

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita	-	zelo redki	-
	levkopenija/nevtropenija	-	zelo redki	zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem encima G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	-
	trombocitopenija	redki	zelo redki	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom	redki	-	zelo redki
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen ¹	pogosti	-	
	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	-	redki	-
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*	-
	hiperkaliemija, reverzibilna po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*	-
	hiponatriemija	-	občasni*	-
	hiperglikemija			zelo redki
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja	-	občasni	občasni
	motnje spanja	neznana pogostnost	občasni	-
	nespečnost	-	-	občasni
	depresija	neznana pogostnost	občasni	občasni
	zmedenost	-	zelo redki	redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti	pogosti
	glavobol	pogosti	pogosti	pogosti
	parestezije	-	pogosti	-
	vrtočlavica	-	pogosti	-
	somnolenca	-	občasni*	pogosti
	sinkopa	-	občasni*	občasni
	polinevropatija	zelo redki	-	-
	izguba spomina	zelo redki	-	-
	periferna nevropatija	neznana pogostnost	-	zelo redki
	motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami)	neznana pogostnost	-	-
	tremor	-	-	občasni
	hipestezija	-	-	občasni
	hipertonija	-	-	zelo redki
	miastenija gravis	neznana pogostnost	-	-
Očesne bolezni	motnje vida	-	pogosti	pogosti
	očesna miastenija	neznana pogostnost	-	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	-	pogosti	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	-	občasni*	pogosti
	tahikardija	-	občasni*	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	-
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	-	zelo redki	občasni
	miokardni infarkt, ki je lahko posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	zelo redki
Žilne bolezni	hipotenzija (in učinki, povezani s hipotenzijo)	-	pogosti	občasni
	vaskulitis	-	občasni*	zelo redki
	možganska kap, ki je lahko posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	-
	zardevanje	-	redki	pogosti
	Raynaudov fenomen	-	neznana pogostnost	-
	Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	neznana pogostnost	pogosti
	dispneja	neznana pogostnost	pogosti	pogosti
	bronhospazem	-	občasni	-
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki	-
	rinitis	-	zelo redki	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti	pogosti
	zaprtje	pogosti	pogosti	-
	driska	neznana pogostnost	pogosti	-
	dizgevizija	-	pogosti	občasni
	dispepsija	-	pogosti	pogosti
	navzea	pogosti	pogosti	pogosti
	bruhanje	-	pogosti	občasni
	suha usta	-	občasni	občasni
	pankreatitis	redki	zelo redki	zelo redki
	spremenjene prebavne navade (vključno z drisko in zaprtjem)	-	-	pogosti
	gastritis	-	-	zelo redki
	hiperplazija dlesni	-	-	zelo redki
	Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje jetrnih transaminaz	redki	-
citolitični ali holestatični hepatitis (glejte		zelo redki	zelo redki	zelo redki

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	poglavje 4.4)			
	zlatenica	zelo redki	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	pruritis	občasni	pogosti	občasni
	izpuščaj	občasni	pogosti	občasni
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	občasni	občasni
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	-	občasni	zelo redki
	fotosenzitivna reakcija	-	občasni*	zelo redki
	pemfigoid	-	občasni*	-
	poslabšanje luskavice	-	redki*	-
	hiperhidroza	-	občasni	občasni
	multiformni eritem	-	zelo redki	zelo redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	neznana pogostnost	-	zelo redki
	alopecija	-	-	občasni
	purpura	-	-	občasni
	sprememba barve kože	-	-	občasni
	eksantem	-	-	občasni
	eksfoliativni dermatitis	-	-	zelo redki
	Quinckejev edem	-	-	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza			neznana pogostnost
reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)	neznana pogostnost	-	-	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	-	pogosti	pogosti
	artralgija	zelo redki	občasni*	občasni
	mialgija	pogosti	občasni*	občasni
	miopatija (vključno z miozitisom)	redki	-	-
	rabdomioliza	redki	-	-
	bolezni tetiv, včasih zapleti zaradi rupture	neznana pogostnost	-	-
	ruptura mišice	redki	-	-
	sindrom, podoben lupusu	redki	-	-
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija	neznana pogostnost	-	-
	otekanje gležnjev	-	-	pogosti
bolečine v hrbtu			občasni	
Bolezni sečil	ledvična okvara	-	občasni	-
	akutna ledvična odpoved	-	redki	-
	hematurija	zelo redki	-	-
	motnje uriniranja	-	-	občasni
	nokturija	-	-	občasni
	poliurija	-	-	občasni
Motnje	anurija/oligurija	-	redki	-
	erektilna disfunkcija	-	občasni	občasni

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

reprodukcije in dojk	ginekomastija	zelo redki	-	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	pogosti	-
	utrujenost		-	pogosti
	bolečina v prsnem košu	-	občasni*	občasni
	bolečina		-	občasni
	splošno slabo počutje	-	občasni*	občasni
	periferni edem	-	občasni*	-
	zvišana telesna temperatura	-	občasni*	-
	edem	neznana pogostnost	-	zelo pogosti
Preiskave	povišane vrednosti sečnine v krvi	-	občasni*	-
	povišane vrednosti kreatinina v krvi	-	občasni*	-
	povišane vrednosti bilirubina v krvi	-	redki	-
	povišane vrednosti jetrnih encimov	-	redki	-
	povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa	-	-	občasni
Poškodbe, zastrupitve, in zapleti pri posegih	padec	-	občasni*	-

¹Pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče v krvi $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

*O tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo.

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je pojav neželenih učinkov povezan z velikostjo odmerka.

Dodatne informacije, povezane z rosuvastatinom

Učinki na ledvice: Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, se je pojavila proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. Sprememba beljakovin v seču z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov med zdravljenjem z 10 mg in 20 mg odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg. Manjše zvečanje z 0 ali v sledeh na stopnjo + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. V večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali je spontano izginila ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov kliničnih preskušanj in podatkov v obdobju trženja zdravila do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo ledvično boleznijo.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih zdravljenih z rosuvastatinom, medtem ko podatki iz kliničnih preskušanj kažejo na majhno pogostnost.

Učinki na skeletne mišice: O učinkih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji (vključno z miozitisom) in, redko, rabdomiolizi z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, so poročali pri jemanju vseh odmerkov rosuvastatina, še zlasti pa pri odmerkih, ki so bili večji od 20 mg.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili z velikostjo odmerka povezano zvišanje ravni CK. Povečanje je bilo večinoma blago, nesimptomatsko in prehodno. Če se raven CK zviša (na več kot petkratno ZMN), je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Učinki na jetra: Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, opazili od velikosti odmerka odvisno povečanje transaminaz. Večina primerov je bila blaga, nesimptomatska in prehodna.

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje v spolnosti,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Število poročil o pojavu rhabdmiolize, resnih ledvičnih dogodkov in resnih jetrnih dogodkov (predvsem zvišanja vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

Pediatrična populacija

V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so zvišanje kreatin-kinaze 10-kratno ZMN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opažali pogosteje kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). V drugih pogledih so bile varnostne značilnosti rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podobne kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotičnost, anksioznost in kašelj.

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi hudo preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe.

Prvi ukrepi so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca, dajanjem aktivnega oglja ali obojim. Sledi naj ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočine in elektrolitov v specializirani ustanovi do povrnitve v normalno stanje. Če ima bolnik izrazito hipotenzijo, jo odpravljamo tako, da

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ga namestimo v ležeč položaj s spuščeno glavo. Če je potrebno, mu lahko damo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali uporabimo kakršen koli drug postopek za povečanje volumna. Spremljati je treba jetrno delovanje in raven CK.

Perindoprilat, aktivni presnovek perindoprila, je mogoče odstraniti z dializo (glejte poglavje 5.2). V primeru rosuvastatina in amlodipina hemodializa predvidoma ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije, oznaka ATC: C10BX14.

Zdravilo Roxampex je kombinacija perindoprila, terc-butilaminijeve soli, zaviralca angiotenzinske konvertaze, amlodipina, antagonist kalcijevih kanalčkov in rosuvastatina, selektivnega in kompetitivnega zaviralca reduktaze HMG CoA. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti posameznih učinkovin.

Mehanizem delovanja

Povezan z rosuvastatinom

Rosuvastatin je selektivni in kompetitivni zaviralec reduktaze HMG CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je predhodnik holesterola.

Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnem organu za zniževanje ravni holesterola.

Rosuvastatin poveča število jetrnih receptorjev za LDL na površini celice, pospeši privzem in katabolizem LDL in zavira nastajanje VLDL v jetrih ter tako zmanjša skupno število delcev VLDL in LDL.

Povezan s perindoprilom

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze, encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor. Ta encim spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in razgradnjo vazodilatatorja bradikinina v neaktivne heptapeptide.

To povzroča, da se:

- zmanjša izločanje aldosterona;
- poveča aktivnost renina v plazmi, ker aldosteron nima več negativnega povratnega učinka;
- zmanjša skupni periferni upor, s prednostnim delovanjem na žilno mrežje v mišičju in ledvicah, brez sočasnega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Antihipertenzivni učinek perindoprila ugotavljamo tudi pri bolnikih z majhnimi ali normalnimi koncentracijami renina.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki so neaktivni.

Perindopril zmanjšuje delo srca:

- z vazodilatacijskim učinkom na vene, ki verjetno nastaja zaradi sprememb presnove prostaglandinov: zmanjšanje predobremenitve (preload);
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve (afterload).

Raziskave pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje levih in desnih prekatnih polnilnih tlakov;
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora;
- povečanje minutnega volumna srca ter izboljšanje srčnega indeksa;

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- povečanje regionalnega krvnega pretoka v mišičju.
Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega testa.

Povezan z amlodipinom

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil.

Farmakodinamični učinki

Povezani s perindoprilom

Perindopril je učinkovit pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno ali hudo. Znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ugotavljamo leže in sede. Antihipertenzivni učinek po enkratnem odmerku je največji 4 do 6 ur po jemanju in se ohrani 24 ur. Po 24 urah je stopnja rezidualnega zaviranja angiotenzinske konvertaze velika, približno 80 %.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, dosežemo normalizacijo krvnega tlaka po enem mesecu in jo ohranimo brez tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne povzroči povratnega učinka, t. j. poslabšanja hipertenzije.

Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti, obnavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjšuje hipertrofijo levega prekata. Po potrebi lahko z dodatkom tiazidnega diuretika dosežemo dodaten sinergistični učinek.

S kombiniranjem zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjšamo tveganje za pojav hipokaliemije, ki sicer obstaja pri uporabi diuretikov v monoterapiji.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Povezani z amlodipinom

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pektoris, še niso

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1) Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (brema), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.

2) Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pectoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, podaljša čas do začetka pojava angine pectoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostost napadov angine pectoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

Uporaba pri bolnikih s koronarno aretrijsko boleznijo (CAD – Coronary Artery Disease)

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.997 bolnikih; študija se je imenovala CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Poleg običajnega zdravljenja s statini, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejelo amlodipin v odmerku 5–10 mg, 673 jih je dodatno prejelo enalapril v odmerku 10–20 mg, 655 pa jih je dodatno prejelo placebo. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 1. Rezultati kažejo, da je zdravljenje z amlodipinom povezano z manjšim številom sprejemov v bolnišnico zaradi angine pectoris in z manjšim številom revaskularizacijskih postopkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Preglednica 1. Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT					
izidi	srčno-žilni dogodki, št. (%)			amlodipin v primerjavi s placebom	
	amlodipin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
<u>glavni opazovani dogodek</u>					
srčno-žilni neželeni učinki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>posamezne komponente</u>					
koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
hospitalizacija zaradi angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
MI, ki se ni končal s smrtjo	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
kap ali TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
hospitalizacija zaradi CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
PI_Text048624_6	- Updated:			Page 26 of 34	

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zastoj srca z uspešnim oživljanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
ponoven začetek periferne žilne bolezni	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24
Okrajšave: CHF – kongestivno srčno popuščanje (Congestive Heart Failure); IZ – interval zaupanja; MI – miokardni infarkt; TIA – tranzitorna ishemična ataka					

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA so pokazala, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanja tveganja za smrtni izid ali povečanja skupnega tveganja obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali brez objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so jemali ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisovih glikozidov in diuretikov, amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

Zdravljenje za preprečevanje srčnega napada (študija ALLHAT)

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5–10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinoprija v odmerku 10–40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bili uporabljeni kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5–25 mg pri blagi do zmerni hipertenziji, so opravili randomizirano, dvojno slepo študijo ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), v kateri so ugotavljali obolevnost oziroma umrljivost.

Randomizirali so 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni: predhodni miokardni infarkt ali možganska kap (> kot 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjena druga aterosklerotična srčno-žilna bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Glavni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri glavnem opazovanem dogodku ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: relativno tveganje 0,98, 95 % IZ (0,90–1,07), $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95 % IZ [1,25–1,52], $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Relativno tveganje 0,96, 95 % IZ (0,89–1,02), $p = 0,20$.

Povezani z rosuvastatinom

Rosuvastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša raven holesterola HDL. Zniža tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne HDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih v VLDL, in zviša raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne HDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 3: Učinek odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

odmere k	N	holesterol LDL	skupni holesterol	holesterol HDL	trigliceridi	holesterol neHDL	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

Terapevtski učinek postane zaznaven teden dni po začetku zdravljenja, 90 % največjega učinka lahko izmerimo po dveh tednih. Učinek je običajno največji po štirih tednih in se potem ne spreminja več.

Rosuvastatin je učinkovit pri zdravljenju odraslih s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez nje – ne glede na raso, spol ali starost in pri posebnih populacijah, npr. sladkornih bolnikih – in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Združeni podatki iz raziskav III. faze kažejo, da rosuvastatin pri večini bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb raven holesterola (srednja izhodiščna raven holesterola LDL približno 4,8 mmol/l) zniža na ciljno raven, ki jo priporočajo v smernicah Evropskega združenja za aterosklerozo (EAS - *European Atherosclerosis Society*, 1998). Pri približno 80 % bolnikov, ki so se zdravili z 10-miligramskimi odmerki, se je raven holesterola LDL znižala na ciljno raven, ki jo priporočajo smernice EAS (manj kot 3 mmol/l).

V veliki raziskavi je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo na podlagi načrta o forsiranem titriranju odmerka prejelo 20 do 80 mg rosuvastatina. Vsi odmerki so ugodno vplivali na lipidne parametre in doseganje ciljnih vrednosti. Po titriranju dnevnega odmerka na 40 mg (12 tednov zdravljenja) se je vrednost holesterola LDL zmanjšala za 53 %. 33 % bolnikov je doseglo ciljno vrednost holesterola LDL (manj kot 3 mmol/l), kakor jo določajo smernice EAS.

V odprti raziskavi z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z odmerki po 20 mg do 40 mg. Raven holesterola LDL se je v celotni populaciji znižala povprečno za 22 %.

V kliničnih raziskavah z omejenim številom bolnikov je rosuvastatin med kombiniranim zdravljenjem s fenofibratom dodatno prispeval k učinkovitemu zmanjšanju vrednosti trigliceridov, v kombinaciji z niacinom pa k zvišanju ravni holesterola HDL (glejte poglavje 4.4).

V preskušanju za utemeljitev uporabe statinov v primarni preventivi: intervencijsko preskušanje za oceno rosuvastatina (JUPITER – *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov aterosklerotične srčno-žilne bolezni ocenili pri 17.802 moških (starost 50 let ali več) in ženskah (starost 60 let ali več).

Udeležence študije so randomizirali na placebo (n = 8901) ali 20 mg rosuvastatina enkrat na dan (n = 8901) in so jih spremljali povprečno 2 leti.

Koncentracija holesterola LDL se je v skupini z rosuvastatinom zmanjšala za 45 % v primerjavi s skupino s placebom (p < 0,001).

V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno framinghamsko oceno tveganja več kot 20 % (1558 preiskovancev), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

($p = 0,028$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 8,8. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,193$). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9302 preiskovanca), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE 5 % ali več (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,0003$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 5,1. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,076$).

V preskušanju JUPITER je raziskovano zdravilo zaradi neželenega učinka nehalo uporabljati 6,6 % preiskovancev, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili: mialgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bolečine v trebuhu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) in izpuščaji (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pogosteje ali enako pogosto kot pri placebu, so bili okužbe sečil (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bolečine v hrbtu (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) in mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezane z rosuvastatinom

Absorpcija

Koncentracija rosuvastatina v plazmi je največja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20-odstotna.

Porazdelitev

Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 litrov. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10-odstotna). V raziskavah o presnovi *in vitro* so na človeških jetrnih celicah ugotovili, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Glavni izoencim, ki sodeluje, je CYP2C9, drugi, manj pomembni, pa so 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna presnovka sta N-demetilni in laktonski presnovek. N-demetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin sam je nosilec več kot 90 % aktivnosti zaviralca reduktaze HMG CoA v obtoku.

Izločanje

Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči z urinom. Približno 5 % se ga z urinom izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja je približno 20 ur. Razpolovna doba izločanja se s povečanjem odmerka ne poveča. Srednji plazemski očistek je okoli 50 litrov na uro (koeficient variacije znaša 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG CoA tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. Farmakokinetični parametri se po več odmerkih ne spremenijo.

Starost in spol

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 29 of 34
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna ali nižja kot pri odraslih prostovoljcih (glejte "Pediatrska populacija", spodaj).

Rasa

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in C_{max} pri Azijcih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih, Korejcih), približno dvakrat večja kot pri belcih. Pri azijsko-indijski populaciji pride do 1,3-kratnega povečanja srednje vrednosti AUC in C_{max} . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetičnih lastnostih med belci in črnici.

Okvarjeno ledvično delovanje

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerno huda ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, N-demetilnega presnovka pa devetkrat večja. Uravnotežena koncentracija rosuvastatina je bila pri ljudeh na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvarjeno jetrno delovanje

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, povečane izpostavljenosti rosuvastatinu niso ugotovili pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, je bila sistemska izpostavljenost najmanj dvakrat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. Ni pa izkušenj s preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

Genetski polimorfizmi

Odstranjevanje zaviralcev reduktaze HMG CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje transportni beljakovini OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih z genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP) obstaja tveganje za večjo izpostavljenost rosuvastatinu. Individualna polimorfizma SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA sta povezana z večjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (AUC) kot genotipa SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC. Ta specifična genotipizacija v klinični praksi ni uveljavljena, a za bolnike, za katere je znano, da imajo ta tipa polimorfizma, je priporočljiv nižji dnevni odmerek rosuvastatina.

Povezane s perindoprilom

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže najvišjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovna doba perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprila na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, vendar je odvisna od koncentracije.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki perindopril, terc-butilaminijevo sol jemati peroralno enkrat na dan, zjutraj pred obrokom.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije je približno 17 ur, ravnovesno stanje pa dosežemo v 4 dneh.

Linearnost/nelinearnost

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindopрила in izpostavljenostjo v plazmi.

Starejši bolniki

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših bolnikih in bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Okvarjeno jetrno delovanje

Pri bolnikih s cirozo jeter je farmakokinetika perindopрила spremenjena: jetrni očistek osnovne spojine se zmanjša za polovico. Kljub temu se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Povezane z amlodipinom

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan.

Jetrna okvara

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Očistek amlodipina je pri bolnikih z insuficienco jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju AUC za približno 40–60 %.

Starejši bolniki

Čas za doseg največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pri sočasni uporabi perindoprila in rosuvastatina so bile najvišje koncentracije perindoprila in njegovih aktivnih presnovkov za približno 10 % nižje, kar pa ni vplivalo na učinkovitost in varnost kombinirane uporabe perindoprila in rosuvastatina.

Pri sočasni uporabi rosuvastatina in amlodipina so bile najvišje koncentracije rosuvastatina za 16 % višje, kar pa ni vplivalo na učinkovitost in varnost kombinirane uporabe rosuvastatina in amlodipina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Povezani z rosuvastatinom

Predklinični podatki o rosuvastatinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in karcinogenega delovanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. Neželeni učinki, ki niso bili opaženi v kliničnih študijah, temveč pri živalih ob stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili: v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so opazili histopatološke spremembe jeter (ki so verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina) pri miših, podganah in, v manjši meri z učinki v žolčniku, pri psih, niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so ob uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno težo in krajšim preživetjem mladičev, in sicer pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

Povezani s perindoprilom

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opažali mutagenosti.

Študije o toksičnem vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic in povečan predporodni ter poporodni pogin.

Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opažali nikakršne kancerogenosti.

Povezani z amlodipinom

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri človeku, izraženega v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku, izraženega v mg/m²), ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili primerljivi z odmerki pri človeku (izraženi v mg/kg), so ugotovili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, niso našli

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu največjega odmerka, ki so ga še prenašale.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (vrsta 200)

mikrokristalna celuloza (vrsta 112)

krospovidon (vrsta A)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol

makrogol 3350

titanov dioksid (E171)

smukec

rumeni železov oksid (E172) – *razen v filmsko obloženih tabletah po 20 mg/10 mg/8 mg*

rdeči železov oksid (E172) – *samo v filmsko obloženih tabletah po 20 mg/5 mg/4 mg,*

10 mg/5 mg/8 mg in 10 mg/5 mg/4 mg

črni železov oksid (E172) – *samo v filmsko obloženih tabletah po 10 mg/5 mg/8 mg in*

10 mg/5 mg/4 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 30, 60, 90 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

PI_Text048624_6	- Updated:	Page 33 of 34
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02655/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 10. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 5. 2023