

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

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete
Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete
Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete
Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina), 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata in 1,25 mg indapamida.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina), 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata in 1,25 mg indapamida.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina), 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata in 2,5 mg indapamida.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina), 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata in 2,5 mg indapamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete

Rdečkasto rjave, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PIR1 na eni strani. Premer: približno 7,5 mm (določen z žigi).

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete

Umazano rožnate, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PIR2 na eni strani. Premer: približno 10 mm (določen z žigi).

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnate, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PIR3 na eni strani. Premer: približno 10 mm (določen z žigi).

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rožnato rjave, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako PIR4 na eni strani. Premer: približno 10 mm (določen z žigi).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Roxiper je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo rosuvastatina, perindoprila in indapamida v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, za zdravljenje esencialne hipertenzije in enega od naslednjih sočasnih stanj: primarne hiperholesterolemije (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo), mešane dislipidemije (tipa IIb) ali homozigotne družinske hiperholesterolemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Roxiper je ena tableta dnevno, najbolje zjutraj pred obrokom.

Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Roxiper, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Roxiper 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

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. Pri bolnikih z zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 30-60 ml/min) je zdravljenje z zdravilom Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg in Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg kontraindicirano. Zdravilo Roxiper ni primerno za bolnike z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri teh bolnikih priporočamo individualno titracijo posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.4).

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

Okvarjeno jetrno delovanje

Pri hudo okvarjenem jetrnem delovanju je zdravljenje kontraindicirano. Zdravilo Roxiper 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

Sistemska izpostavljenost je bila večja pri Azijcih (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

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

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rbdomiolizo) se poveča, če je rosuvastatin uporabljen 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 atazanvirjem, 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 prekinitve 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 Roxiper ne smemo dajati otrokom in mladostnikom, ker pri njih učinkovitost in prenašanje zdravila Roxiper še nista bila dokazana.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

Povezane z rosuvastatinom:

- preobčutljivost na rosuvastatin;
- aktivna jetrna bolezen, tudi nepojasnjeno dolgotrajno povečanje transaminaz v serumu ali povečanje ravni transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (ZMN);
- bolniki z miopatijo;
- sočasno zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem (glejte poglavje 4.5),
- bolniki, ki sočasno prejemajo ciklosporin;
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite.

Povezane s perindoprilom:

- preobčutljivost na perindopril ali druge zaviralce angiotenzinske konvertaze;
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi pri predhodnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.4);
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- sočasna uporaba zdravila Roxiper 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);
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Roxiper 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).
- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5).
- signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

Povezane z indapamidom:

- preobčutljivost na indapamid ali druge sulfonamide;
- jetrna encefalopatija;
- hudo okvarjeno jetrno delovanje;
- hipokaliemija.

Povezane z zdravilom Roxiper:

PI_Text032964_4	- Updated:	Page 4 of 37
-----------------	------------	--------------

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

Vse kontraindikacije, povezane s posameznimi učinkovinami, ki so navedene zgoraj, veljajo tudi za zdravilo Roxiper.

- preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- hudo okvarjeno ledvično delovanje (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min);
- zmerno okvarjeno ledvično delovanje (očistek kreatinina 30-60 ml/min), pri zdravljenju z zdravilom Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg in Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg.

Ker ni dovolj izkušenj pri zdravljenju, zdravila Roxiper ne smejo jemati:

- bolniki na dializi;
- bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Litij

Sočasna uporaba litija s kombinacijo perindopрила in indapamida običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce angiotenzinske konvertaze, 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) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvičnih arterij ali stenozo arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko tveganje še poveča. Do odpovedi ledvičnega delovanja lahko pride že pri majhnih spremembah serumskih koncentracij kreatinina, tudi pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom (glejte poglavje 4.8), so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. 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 lažšanju 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 subkutano injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali vzdrževanje prehodnih dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so dobivali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

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

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

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci angiotenzinske konvertaze, 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 angiotenzinske konvertaze. Intestinalni angioedem moramo vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z bolečinami v trebuhu, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindopрила. Zdravljenja 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 zaviralci neprilizina (NEP) (racekadotrilom), zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožekrilcev (čebel, os) prejeli zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o posameznih primerih dolgotrajnih smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcijah. Pri uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze pri bolnikih z alergijami, ki prestajajo desenzibilizacijsko zdravljenje, moramo biti zato previdni, izogibati pa se jim moramo pri tistih bolnikih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralec angiotenzinske konvertaze kot tudi desenzibilizacijo, bi tovrstne reakcije lahko preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralca angiotenzinske konvertaze najmanj 24 ur pred začetkom zdravljenja.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL)

Redko je pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce angiotenzinske konvertaze 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 angiotenzinske konvertaze.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®) in se sočasno zdravijo z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, 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.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Hipokaliemija

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

Čezmerna izguba kalija s hipokaliemijo je veliko tveganje pri tiazidnih in sorodnih diuretikih. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rbdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav premajhnih vrednosti kalija (manj kot 3,4 mmol/l) moramo preprečiti pri določenih rizičnih skupinah bolnikov, kot so starejši in/ali podhranjeni, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil ali ne, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom, koronarnih bolnikih in bolnikih s srčnim popuščanjem. Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost srčnih glikozidov in tveganje za pojav motenj srčnega ritma.

Kombinacija perindopрила in indapamida ne prepreči pojava hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvarjenim ledvičnim delovanjem. Redno moramo spremljati količino kalija v serumu kot ob jemanju vsakega antihipertenziva v kombinaciji z diuretikom.

Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Kombinacije perindopрила in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, običajno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so ledvična insuficienca, poslabšanje ledvične funkcije, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanje dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo zvišanje serumskega kalija (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, acetilsalicilne kisline ≥ 3 g/dan, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov (NSAID), imunosupresivnih zdravil, kot sta ciklosporin ali takrolimus). Uporaba dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic vodi do znatnega povečanja koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno nevarne aritmije. Če se sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil izkaže za primerno, je priporočljiva previdnost pri uporabi in redno spremljanje serumskega kalija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Magnezij v plazmi

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Nosečnost

Zdravljenja 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).

Fotosenzitivnost

Pri jemanju tiazidov in sorodnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavijo fotosenzitivne reakcije, priporočamo prenehanje

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

zdravljenja. Če je potrebno ponovno uvesti diuretik, priporočamo zaščito izpostavljenih delov kože pred soncem in pred umetnimi viri UVA žarkov.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Zdravilo Roxiper ni primerno za bolnike z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri teh bolnikih priporočamo individualno titracijo posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.2).

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne klinično zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo okvarjeno ledvično delovanje, moramo zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno začeti bodisi z manjšim odmerkom ali le z eno od učinkovin.

Takšnim bolnikom moramo običajno pogosto meriti količino kalija in kreatinina – prvič po dveh tednih jemanja zdravila in nato vsaka dva meseca v obdobju uravnoteženega zdravljenja. Ledvično odpoved so ugotavljali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali primarno ledvično odpovedjo, vključno z zožitvijo ledvične arterije.

Zdravila običajno ne priporočamo v primeru obojestranske stenoze ledvične arterije ali stenoze arterije ene same delujoče ledvice.

Proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna, se je pojavila pri bolnikih, ki so jemali velike odmerke rosuvastatina, zlasti 40-miligramske; pri večini bolnikov je bila prehodna ali se je pojavljala s presledki. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8).

Ledvično delovanje in diuretiki

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje (vrednosti kreatinina manj kot približno 25 mg/l (220 µmol/l) pri odraslih).

Starejšim bolnikom moramo prilagoditi vrednosti kreatinina v plazmi glede na starost, telesno maso in spol po Cockcroftovi formuli:

$$cl_{cr} = (140 - \text{starost}) \times \text{telesna masa} / 0,814 \times \text{vrednost kreatinina v plazmi},$$

pri čemer je: starost izražena v letih
telesna masa v kilogramih,
vrednost kreatinina v plazmi v µmol/l.

Ta formula je primerna za starejše moške, za ženske pa jo prilagodimo tako, da rezultat pomnožimo z 0,85.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja z indapamidom, privede do zmanjšanja glomerulne filtracije. Ta lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine in kreatinina v krvi. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja.

Hipotenzija ter čezmerna izguba vode in elektrolitov

Pri bolnikih s predhodnim pomanjkanjem natrija (zlasti pri tistih z zožitvijo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo. Sistematično moramo iskati klinične znake zmanjšanja količine vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih ob sočasni driski ali bruhanju. Pri teh bolnikih moramo redno meriti količino elektrolitov v plazmi.

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

Bolnikom z izrazito hipotenzijo lahko damo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Ko dosežemo zadovoljiv krvni volumen in krvni tlak, lahko zdravljenje ponovno začnemo bodisi z zmanjšanim odmerkom bodisi le z eno od učinkovin.

Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali ledvične odpovedi (pri bolnikih s srčnim popuščanjem, izgubo vode in elektrolitov itd.)

Močno spodbujanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron so opazili predvsem ob izraziti izgubi vode in elektrolitov (dieta s strogo omejitvijo natrija ali daljše zdravljenje z diuretiki) pri bolnikih, ki so že na začetku imeli nizek krvni tlak, zožitev ledvične arterije, kongestivno srčno popuščanje ali cirozo z edemi in ascitesom.

Zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže funkcionalno ledvično odpoved. Ta lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas, preden se pojavi, pa je lahko različen. Takšnim bolnikom moramo zdravilo uvajati v manjšem odmerku in ga postopoma povečevati.

Ledvično-žilna hipertenzija

Bolnike z ledvično-žilno hipertenzijo zdravimo z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci angiotenzinske konvertaze pri teh bolnikih lahko koristni, če čakajo na kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Pri bolnikih z ugotovljeno zožitvijo ledvične arterije ali s sumom nanjo je treba zdravljenje s kombinacijo perindopрила in indapamida začeti v bolnišnici.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke / hipertrofična kardiomiopatija

Zaviralce ACE je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze so poročali o suhem kašlju, za katerega je značilno, da je trdovraten in po prenehanju zdravljenja mine. Če se pojavi, je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec angiotenzinske konvertaze še vedno najboljša izbira, lahko razmislimo o nadaljevanju zdravljenja.

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

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze 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 angiotenzinske konvertaze pojavi zlatenica ali izrazito povečana aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hepatična encefalopatija

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidni in njim sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Diuretik moramo v tem primeru takoj prenehati dajati.

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

Količina natrija

Izmeriti jo moramo pred začetkom zdravljenja z indapamidom in meritve nato v rednih presledkih ponavljati. Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Zmanjšanje vrednosti natrija je lahko sprva asimptomatično, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Podaljšanje intervala QT

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako spadajo v rizično skupino, ne glede na to, ali je bolezen prirojena ali iatrogena. Kot bradikardija je tudi hipokaliemija dejavnik, ki spodbuja nastop hudih motenj srčnega ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki lahko povzročijo smrt.

Vsem tovrstnim bolnikom moramo vrednosti kalija meriti pogosteje, njegove prve meritve v plazmi pa opraviti v prvem tednu zdravljenja.

Če opazimo hipokaliemijo, jo moramo odpraviti.

Količina kalcija

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Izrazito povečanje lahko kaže na neodkrit hiperparatiroidizem. Pri teh bolnikih moramo zdravljenje prenehati in nato pregledati delovanje obščitnic.

Sečna kislina

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Starejši bolniki

Pred začetkom zdravljenja moramo opraviti preiskave ledvičnega delovanja in določiti koncentracijo kalija. Začetni odmerek nato prilagajamo glede na odziv krvnega tlaka, zlasti pri bolnikih s čezmerno izgubo vode in elektrolitov, da bi preprečili nenadno znižanje krvnega tlaka.

Bolniki z ugotovljeno aterosklerozo

Pri vseh bolnikih obstaja tveganje za znižan krvni tlak, toda pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali nezadostnim možganskim krvnim pretokom moramo biti še posebej previdni in perindopril uvesti v majhnem odmerku.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih z od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana nagnjenost k zvišanim ravnom kalija) je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z velikim 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,

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

2,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 2,3 %, sladkorna bolezen se je pojavila predvsem pri bolnikih z vrednostjo glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l.

Glukoza v krvi

Pomembno je, da bolnikom s sladkorno boleznijo merimo glukozo v krvi, zlasti pri hipokaliemiji.

Odpoved srca/hudo srčno popuščanje

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (IV. razred) ali sladkorno boleznijo tipa 1 (spontana težnja k povečani koncentraciji kalija) moramo zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z zmanjšanim začetnim odmerkom. Bolnikom s hipertenzijo in koronarno insuficienco zdravljenja z blokatorji beta receptorjev ni treba prenehati, ampak mu moramo dodati zaviralec angiotenzinske konvertaze.

Etnične razlike

Kot ostali zaviralci angiotenzinske konvertaze 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 hipertenzivnih bolnikih črne rase.

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

Kirurgija/anestezija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo hipotenzijo med anestezijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno, zato prenehanje zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze s podaljšanim delovanjem, kot je perindopril, priporočamo en dan pred kirurškim posegom, če je to mogoče.

Športniki

Športnike moramo opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino indapamid, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida, lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

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.

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.

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

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 tveganjem 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.

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) 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 tveganje njihove uporabe. (Glejte poglavji 4.5 in 4.8.)

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).

Zdravilo Roxiper se ne sme dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemsko 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 zdravila Roxiper in fusidne kisline ocenjuje

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

od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

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.

Zaviralci proteaz

Pri preiskovancih, ki so rosuvastatin prejemali sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili večjo sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejemajo 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).

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 nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Če se bolniku med uporabo zdravila Roxiper pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezane s perindoprilom in indapamidom

Kombinacije, ki jih ne priporočamo:

Litij: Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Uporabe kombinacije perindopрила in indapamida z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je potrebno skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni:

Baklofen: Poveča antihipertenzivni učinek. Spremljati moramo krvni tlak in delovanje ledvic ter po potrebi prilagoditi odmerek antihipertenziva.

Nesteroidna protivnetna zdravila NSAID (vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan): Ob sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilne kisline v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko vodi do povečanega tveganja za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možnostjo pojava akutne ledvične odpovedi, ter povečanja koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno oslabljenim delovanjem ledvic. Pri dajanju te kombinacije moramo biti previdni,

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

zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom moramo dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic ob uvedbi sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost:

Imipraminu podobni (triciklični) antidepressivi, nevroleptiki: Povečajo antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka).

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 povečujejo 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). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Roxiper, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo. Zato kombinacija zdravila Roxiper z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

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

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

Ekstrakorporealna zdravljenja: Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v 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 drugi skupini antihipertenzivov.

Kombinacije, ki jih ne priporočamo:

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

Aliskiren: Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina: Literaturni podatki navajajo, da se je pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov, ki so se sočasno zdravili z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina, pogosteje pojavila hipotenzija, sinkopa, hiperkaliemija in poslabšanje delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno zaviranje (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Estramustin: Tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (spironolakton, triamteren v monoterapiji ali kombinaciji), kalijeve soli: Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Kombinacija perindopрила z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte odstavek "Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni".

Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni:

Antidiabetična zdravila (inzulin, peroralni hipoglikemiki) (opažanja ob kaptoprilu in enalaprilu): Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

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 in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko 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 potrebno 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 potrebno 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 (NYHA) 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.

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

Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost:

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren): Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Antihipertenzivi in vazodilatatorji: Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, kortikosteroidi (sistemski) ali prokainamid: Sočasno jemanje z zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko poveča tveganje za pojav levkopenije (glejte poglavje 4.4).

Anestetiki: Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov (glejte poglavje 4.4).

Zlato: Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zlatom v parenteralni obliki (natrijev aurotiomalat) in z zaviralci ACE, kot je perindopril, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Simpatikomimetiki: Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Povezane z indapamidom

Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni:

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes: Zaradi tveganja hipokaliemije moramo indapamid uvesti previdno, kadar gre za sočasno uporabo z zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so, vendar niso omejena na: antiaritmiki skupine IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); antiaritmiki skupine III (npr. amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretelij, sotalol); nekateri nevroleptiki: fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), drugi nevroleptiki (npr. pimozid); druge učinkovine, kot so bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin. Nizke vrednosti kalija moramo preprečiti in jih po potrebi urediti: spremljanje intervala QT.

Zdravila, ki znižujejo raven kalija: amfotericin B (intravensko), sistemski glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala: Povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija moramo spremljati in po potrebi urediti; posebej moramo biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Predpisovati moramo nestimulantna odvajala.

Pripravki digitalisa:

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljajte vrednost kalija, magnezija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

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

Alopurinol: Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost:

Metformin: Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična odpoved, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Moškim z vrednostmi kreatinina v plazmi, večjimi od 15 mg/l (135 µmol/l), in ženskam z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) metformina ne smemo predpisovati.

Jodna kontrastna sredstva: pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodnih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodnega kontrastnega sredstva moramo bolnika rehidrirati.

Kalcij (kalcijeve soli): Tveganje za pojav povečanih vrednosti kalcija zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus: Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni čezmerne izgube soli in vode.

Kortikosteroidi, tetraosaktid (sistemska uporaba): Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje vode in natrija v telesu zaradi kortikosteroidov).

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. Uporaba 30 mg in 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavje 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje s 5 mg odmerki.

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

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.

Ticagrelor: Ticagrelor lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čemer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. Čeprav natančen mehanizem še ni znan, je v nekaterih primerih sočasna uporaba ticagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rabdomiolizo.

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

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
2-kratno ali večje zvišanje 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 ↑
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 ↑

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

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 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratna ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	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

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

eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	28 % ↓
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 "↑", brez spremembe kot "↔" in zmanjšanje kot "↓".

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

AUC = površina pod krivuljo, 1x/dan = enkrat na dan; 2x/dan = dvakrat na dan; 3x/dan = trikrat na dan; 4x/dan = štirikrat na dan

Naslednja zdravila/kombinacije zdravil v primeru sočasne uporabe niso klinično pomembno vplivala/vplivale na razmerje vrednosti AUC rosuvastatina:

aleglitazar 0,3 mg, odmerjanje 7 dni; fenofibrat 67 mg, odmerjanje 7 dni 3x/dan; flukonazol 200 mg, odmerjanje 11 dni 1x/dan; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, odmerjanje 8 dni 2x/dan; ketokonazol, odmerjanje 200 mg 7 dni 2x/dan; rifampin, odmerjanje 450 mg 7 dni 1x/dan; silimarin, odmerjanje 140 mg 5 dni 3x/dan.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Antagonisti vitamina K: Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali drug kumarinski antikoagulant), se lahko na začetku zdravljenja z rosuvastatinom ali pri postopnem zvečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG CoA, zveča

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

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 kontraceptiv/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 za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Poročali so o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo. Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z rosuvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Obseg interakcij pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Roxiper je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano.

Nosečnost

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).

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

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju lahko zmanjša materin volumen plazme kot tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je uporabi indapamida med nosečnostjo bolje izogibati.

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 reduktaze HMG CoA 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.

Dojenje

Zdravilo Roxiper je kontraindicirano med dojenjem.

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

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavi preobčutljivost na sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanje mleka. Uporaba indapamida med dojenjem ni priporočljiva.

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

Plodnost

Perindopril in indapamid

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost pri človeku ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Roxiper ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo individualne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, še posebej na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

Študij o vplivu rosuvastatina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Na podlagi njegovih farmakodinamičnih lastnosti pa je malo verjetno, da bi vplival na to sposobnost. Med zdravljenjem je treba upoštevati, da se lahko med vožnjo motornih vozil ali delom s stroji pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

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

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so jih opazili:

- s perindoprilom: omotica, glavobol, parestezija, disgevzija, okvara vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični spazmi in astenija.
- z indapamidom: hipokaliemija, preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatskim reakcijam) in makulopapularni izpuščaj.

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

Med zdravljenjem so opazili naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni po navedenih kategorijah pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril	indapamid	rosuvastatin
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	-	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	občasni*	-	-
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	-
	aplastična anemija	-	zelo redki	-
	pancitopenija	zelo redki	-	-
	levkopenija	zelo redki	zelo redki	-
	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	hemolitična anemija	zelo redki	zelo redki	-
Bolezni imunskega sistema	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	redki
	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatskim reakcijam)	-	pogosti	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 ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	občasni	-

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

	hiperkalcemija	-	zelo redki	-
	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti	-
	hipokloremija	-	redki	-
	hipomagneziemija	-	redki	-
Psihiatrične motnje	motnje razpoloženja	občasni	-	-
	motnje spanja	občasni	-	neznana pogostnost
	zmedenost	zelo redki	-	-
	depresija	občasni	-	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	-	pogosti
	glavobol	pogosti	redki	pogosti
	parestezije	pogosti	redki	-
	disgevizija	pogosti	-	-
	somnolenca	občasni*	-	-
	sinkopa	občasni*	neznana pogostnost	-
	periferna nevropatija	-	-	neznana pogostnost
	polinevropatija	-	-	zelo redki
	izguba spomina	-	-	zelo redki
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).	zelo redki	-	-
	možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z jetrnim popuščanjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	neznana	-
Očesne bolezni	motnje vida	pogosti	neznana pogostnost	-
	miopija (glejte poglavje 4.4)	-	neznana pogostnost	-
	zamegljen vid	-	neznana pogostnost	-
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	-	neznana pogostnost	-
	odstop žilnice	-	neznana pogostnost	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	pogosti	redki	-
	tinitus	pogosti	-	-
Srčne bolezni	palpitacije	občasni*	-	-
	tahikardija	občasni*	-	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno	zelo redki	zelo redki	-

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

	tahikardijo, atrijsko fibrilacijo)			
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	<i>torsades de pointes</i> (ki lahko povzročijo smrt) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost	-
Žilne bolezni	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki	-
	vaskulitis	občasni*	-	-
	zardevanje	redki	-	-
	Raynaudov fenomen	neznana pogostnost	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-	neznana pogostnost
	dispneja	pogosti	-	neznana pogostnost
	bronhospazem	občasni	-	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	-	pogosti
	zaprto	pogosti	redki	pogosti
	driska	pogosti	-	neznana pogostnost
	dispepsija	pogosti	-	-
	navzea	pogosti	redki	pogosti
	bruhanje	pogosti	občasni	-
	suha usta	občasni	redki	-
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana pogostnost	zelo redki
	motnje delovanja jeter	-	zelo redki	-
	zlatenica	-	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti	-	občasni
	srbenje	pogosti	-	občasni
	makulopapulozni izpuščaj	-	pogosti	-
	koprivnica (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	občasni
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	-
	purpura	-	občasni	-
	hiperhidroza	občasni	-	-
	fotosenzitivne reakcije	občasni*	neznana pogostnost	-
	pemfigoid	občasni*	-	-

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

	poslabšanje psoriaze	redki*	-	-
	multiformni eritem	zelo redki	-	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	neznana pogostnost
	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)	-	-	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	pogosti	neznana pogostnost	-
	možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa	-	neznana pogostnost	-
	artralgija	občasni*	-	zelo redki
	mialgija	občasni*	-	pogosti
	miopatija (vključno z miozitisom)	-	-	redki
	rabdomioliza	-	neznana pogostnost	redki
	mišična šibkost	-	neznana pogostnost	-
	lupusu podoben sindrom	-	-	redki
	pretrganje mišic	-	-	redki
	bolezni tetiv, katerih zaplet je lahko pretrganje	-	-	neznana pogostnost
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija	-	-	neznana pogostnost
	Bolezni sečil	ledvično popuščanje	občasni	-
akutna ledvična odpoved		redki	zelo redki	-
anurija/oligurija		redki	-	-
hematurija		-	-	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	občasni	-
	ginekomastija	-	-	zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	-	pogosti
	bolečina v prsih	občasni*	-	-
	splošno slabo počutje	občasni*	-	-
	periferni edem	občasni*	-	neznana pogostnost
	pireksija	občasni*	-	-
	utrujenost	-	redki	-
Preiskave	zvišanje ravni sečnine v krvi	občasni*	-	-
	zvišanje ravni kreatinina v krvi	občasni*	-	-
	zvišanje vrednosti	redki	-	-

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

	bilirubina v krvi			
	povečane vrednosti jetrnih encimov	redki	neznana pogostnost	redki
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	zvišanje ravni glukoze v krvi	-	neznana pogostnost	pogosti
	zvišanje ravni sečne kisline v krvi	-	neznana pogostnost	-
	zvišanje ravni sečne kisline v krvi	-	neznana pogostnost	-
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost	-
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	občasni*	-	-

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

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).

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

Dodatne informacije, povezane z rosuvastatinom

Opis izbranih neželenih učinkov

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 urinu 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/Indapamide/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 nad 10-kratno ZMN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opazili pogosteje kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). V drugih pogledih so bile varnostne značilnosti rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podobne kot pri odraslih.

Dodatne informacije, povezane z indapamidom

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

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

Najverjetnejši neželeni učinek pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo slabost, bruhanje, mišični krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje v anurijo (zaradi hipovolemije). Lahko pride do motenj ravnovesja soli in vode (hiponatremija, hipokaliemija).

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

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 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 hemodializa predvidoma ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, kombinacije, oznaka ATC: C10BX13.

Zdravilo Roxiper je kombinacija perindoprila, terc-butilaminijeve soli, zaviralca angiotenzinske konvertaze, indapamida, klorosulfamoilskega diuretika, in rosuvastatina, selektivnega in kompetitivnega zaviralca reduktaze HMG CoA. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti posameznih učinkovin ter iz lastnosti, ki nastanejo zaradi sinergističnega delovanja perindoprila in indapamida v kombinaciji.

Mehanizem delovanja

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;
- povečanje regionalnega krvnega pretoka v mišičju.

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

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega testa.

Povezan z indapamidom

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem in je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Indapamid zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Povečuje izločanje natrija in kloridov z urinom ter v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija, s čimer povečuje izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

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.

Farmakodinamični učinki

Povezani s kombinacijo perindoprila in indapamida

Pri bolnikih s hipertenzijo ima kombinacija perindoprila in indapamida ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje. Njegov antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Znižanje krvnega tlaka dosežemo v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije. Po prekinitvi zdravljenja ni povratnega učinka. V kliničnih preskušanjih je sočasno jemanje perindoprila in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin v monoterapiji.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani raziskavi PICXEL so z ehokardiografijo ocenjevali učinek kombinacije perindoprila in indapamida na hipertrofijo levega prekata v primerjavi z učinkom enalaprila v monoterapiji.

V raziskavi PICXEL so hipertenzivne bolnike s hipertrofijo levega prekata (definirana kot indeks mase levega prekata $> 120 \text{ g/m}^2$ pri moških in $> 100 \text{ g/m}^2$ pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali 2 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida ali 10 mg enalaprila enkrat na dan 1 leto. Odmerki so prilagajali glede na urejenost krvnega tlaka do največ 8 mg perindoprila in 2,5 mg indapamida oziroma 40 mg enalaprila enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je ostalo na zdravljenju z odmerkom 2 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida (v primerjavi z 20 % bolnikov z odmerkom 10 mg enalaprila).

Na koncu zdravljenja se je indeks mase levega prekata v celotni populaciji naključno razvrščenih bolnikov znatno bolj zmanjšal ob perindoprilu in indapamidu ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v primerjavi z enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Razlika v spremembi indeksa mase levega prekata med skupinama je bila $-8,3$ (95 % interval zaupanja $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Boljši učinek na indeks mase levega prekata so dosegli s kombinacijo 8 mg perindoprila in 2,5 mg indapamida.

Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razvrščeni populaciji je znašala $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) za sistolični krvni tlak in $-2,3 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) za diastolični krvni tlak v korist kombinacije perindoprila in indapamida.

Povezani s perindoprilom

Perindopril je učinkovit pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno ali hudo. Znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ugotovljamo leže in sede. Antihipertenzivni učinek po

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

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.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 opazili 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 indapamidom

Indapamid ima v monoterapiji antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Ta učinek se pojavlja že pri odmerkih, ki imajo le majhne diuretične lastnosti.

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren z izboljšanjem podajnosti arterij in zmanjšanjem skupnega in arteriolarnega perifernega žilnega upora. Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Če povečujemo odmerke tiazidnih in sorodnih diuretikov prek priporočenih, doseže antihipertenzivni učinek plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Torej če zdravljenje ni učinkovito, odmerka tega zdravila ne smemo povečevati.

Indapamid pri bolnikih s hipertenzijo kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- ne vpliva na presnovo lipidov: trigliceridov, holesterola v lipoproteinih majhne gostote in holesterola v lipoproteinih velike gostote;
- ne vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

Povezani z rosuvastatinom

Rosuvastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša

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

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.

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

odmerek	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 European Atherosclerosis Society (EAS, 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 multicentričnem dvojno slepem s placebom nadzorovanem kliničnem preizkušanju (METEOR) so 984 preiskovancev, starih 45 do 70 let, z majhnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (tveganje po framinghamski študiji manj kot 10 % v 10 letih) in srednjo vrednostjo holesterola LDL 4 mmol/l (154,5 mg/dl), a s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline intime medije karotidne arterije – DIM), naključno razvrstili na zdravljenje s 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali na jemanje placeba dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene DIM na 12 mestih karotidne arterije za -0,0145 mm na leto (95-odstotni interval zaupanja: -0,0196 do -0,0093; $p < 0,0001$). V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščno letno vrednostjo -0,0014 mm (-0,12 % na leto; neznačilna razlika), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen napredovala za +0,0131 mm na leto (1,12 % na leto;

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

$p < 0,0001$). Neposredna povezava med zmanjšanjem DIM in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni še ni bila dokazana. V skupini preiskovancev, ki so bili vključeni v raziskavo METEOR, je bilo tveganje za srčno-žilne bolezni majhno, zato ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje s 40 mg rosuvastatina. Odmerek po 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesteremijo in z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

V preskušanju za utemeljitev uporabe statinov v primarni preventivi: intervencijsko preskušanje za oceno rosuvastatina (JUPITER), 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 ($p = 0,028$) 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).

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi zdravila Roxiper pri otrocih ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezane s perindoprilom

Absorpcija in biološka uporabnost

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

Porazdelitev

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

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata 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.

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 perindoprila 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.

Ciroza

Pri bolnikih s cirozo jeter je farmakokinetika perindoprila 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 indapamidom

Absorpcija

Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavil.

Pri ljudeh doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po peroralnem jemanju.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Večkratno jemanje ne povzroča kopičenja zdravila. Indapamid se iz telesa odstranjuje pretežno z urinom (70 % odmerka) in z blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se farmakokinetika ne spremeni.

Povezane z rosuvastatinom

Absorpcija

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

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

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-

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

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.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 let, niso povsem opredeljeni. Majhna farmakokinetična študija z rosuvastatinom (v tabletah) pri 18 pediatričnih bolnikih je pokazala, da je izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih po vsem sodeč primerljiva izpostavljenosti pri odraslih bolnikih. Poleg tega rezultati kažejo, da ni pričakovati velikih odklonov od sorazmernosti odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Povezani s kombinacijo perindopрила in indapamida

Kombinacija perindopрила in indapamida je nekoliko bolj toksična kot posamezni učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja sprememb na ledvicah, vendar pa je kombinacija pri psih povzročila toksične učinke na prebavila, pri podganah pa so opazili povečane toksične učinke za mater (v primerjavi s perindoprilom).

Vendar pa se navedeni neželeni učinki pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja.

Predklinične raziskave, izvedene ločeno s perindoprilom in z indapamidom, niso pokazale genotoksičnega ali karcinogenega učinka. Reprodukcijske toksikološke študije niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti in plodnost ni bila okvarjena.

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 sistemske izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (vrsta 200 LM)
mikrokristalna celuloza (vrsta 112)
krospovidon (vrsta A)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

- Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete
- Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete
- Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

- Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 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 zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

H/18/02491/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 10. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 4. 2022