

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila.

Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

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

Svijetlo ružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR1 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 8,5 mm).

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

H A L M E D
31 - 07 - 2023
ODOBRENO

Blijedo ružičastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR2 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 8,5 mm).

Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete

Žutosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR3 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

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

Svijetlo narančastoružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR4 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

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

Svijetlo žute, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR5 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

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

Bijele, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom PAR6 na jednoj strani tablete (promjer tablete: oko 11 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Roxampex je indiciran za prevenciju ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika s hiperkolesterolemijom i esencijalnom hipertenzijom i/ili stabilnom koronarnom arterijskom bolešću u kojih su ti faktori rizika odgovarajuće kontrolirani istodobnom primjenom rosuvastatina, perindopрила i amlodipina u istim dozama kao u kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Roxampex je jedna tableta dnevno, po mogućnosti uzeta ujutro natašte.

Roxampex nije prikladan za započinjanje terapije. Dozu lijeka Roxampex treba odrediti prema dozama pojedinih komponenti kombinacije s kojima je bolesnik kontroliran.

Ako je tijekom liječenja potrebno promijeniti dozu bilo koje djelatne tvari lijeka, potrebno je ponovno primjenjivati pojedine komponente kako bi se odredila odgovarajuća doza.

Starije osobe

Eliminacija perindoprilata je smanjena u starijih osoba i u osoba s oštećenom funkcijom bubrega. Uobičajeno medicinsko praćenje tih bolesnika treba uključiti učestalije kontrole kreatinina i kalija.

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min), liječenje je kontraindicirano.

Roxampex nije prikladan za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i <60 ml/min). U ovih se bolesnika preporučuje pojedinačno titriranje doze s monokomponentama.

U bolesnika s klirensom kreatinina većim ili jednakim 60 ml/min, nije potrebno prilagođavanje doze. Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje često praćenje razine kreatinina i kalija.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

Kod teškog oštećenja funkcije jetre liječenje je kontraindicirano. Roxampex je kontraindiciran u

bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Nije bilo porasta sustavne izloženosti rosuvastatinu u osoba koje prema Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. No, povećana sustavna izloženost zabilježena je u osoba kojima je broj bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji bio 8 i 9. U tih se bolesnika mora procijeniti stanje funkcije bubrega. Nema iskustva s primjenom u osoba kojima je prema Child-Pughovoj klasifikaciji broj bodova viši od 9.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju porast sustavne izloženosti rosuvastatinu u pripadnika mongoloidne rase u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.). U tih je bolesnika kontraindicirana primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg.

Genetski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2.). Za bolesnike za koje se zna da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Predisponirajući faktori za miopatiju

U nekih bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju kontraindicirana je primjena doze od 40 mg (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna terapija (vidjeti dijelove 4.4, 4.5. i 5.2.)

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom). Kad god je to moguće treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te, po potrebi, razmotriti i privremeni prekid liječenja rosuvastatinom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s rosuvastatinom neizbježna, moraju se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Roxampex se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Roxampex nije utvrđena u toj populaciji.

Način primjene

Peroralna primjena. Tabletu treba progutati s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari lijeka, na neki drugi ACE inhibitor, na derivate dihidropiridina ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teško oštećenje funkcije jetre. Aktivna bolest jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza i bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min).
- miopatija.
- istodobna primjena kombinacije sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5.)
- istodobna terapija ciklosporinom.
- trudnoća i dojenje.
- u žena fertile dobi koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere.
- povijest pojave angioedema (Quinckeov edem) povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorima.
- hereditarni ili idiopatski angioedem.

- istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolešću (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4.).
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Roxampex se ne smije započeti prije 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti također dijelove 4.4. i 4.5.).
- teška hipotenzija.
- šok (uključujući kardiogeni šok).
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. aortna stenoza visokog stupnja).
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindicirana u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 5.2.). Ti faktori uključuju:

- umjereno narušenu funkciju bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min).
- hipotireozu.
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja.
- prethodnu povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom.
- zlouporabu alkohola.
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi.
- pripadnike mongoloidne rase.
- istodobnu primjenu fibrata.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija

ACE inhibitori mogu uzrokovati sniženje krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom i vjerojatnija je u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog liječenja diureticima, zbog ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva ili povraćanja, te u bolesnika s teškom hipertenzijom ovisnom o reninu (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). U bolesnika s visokim rizikom simptomatske hipotenzije preporučuje se praćenje krvnog tlaka, renalne funkcije i serumske koncentracije kalija.

Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolešću srca i za one s cerebrovaskularnom bolesti, u kojih bi zbog pretjeranog sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu 0,9% otopinu natrijeva klorida (9 mg/ml) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se tlak povisi, nakon povećanja volumena.

Bolesnici sa zatajivanjem srca

Bolesnike sa zatajivanjem srca treba oprezno liječiti. U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici s teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III i IV) prijavljena incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebo (vidjeti dio 5.1.). Lijekovi koji sadrže antagoniste kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primijeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril se treba oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska ili opstrukcijom izlaznog dijela lijeve klijetke, kao što je aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) doza perindoprila treba se prilagoditi u skladu s klirensom kreatinina (vidjeti dio 4.2.) te potom u ovisnosti o bolesnikovu odgovoru na liječenje. Rutinski nadzor razine kalija i kreatinina u serumu mora biti sastavni dio uobičajene zdravstvene skrbi za ove bolesnike (vidjeti dio 4.8.).

U bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca hipotenzija koja se javlja na početku liječenja s ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. U tim je slučajevima opisano, obično reverzibilno, akutno zatajenje bubrega.

U pojedinih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije koja opskrbljuje jedini funkcionalni bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je porast vrijednosti uree i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida liječenja. To se može očekivati naročito u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik od teške hipotenzije i zatajenja bubrega.

U pojedinih bolesnika s hipertenzijom koji nemaju očitu, otprije prisutnu, bolest bubrežnih krvnih žila došlo je do porasta razina kreatinina i ureje u serumu, obično malog i prolaznog, osobito kada se perindopril uzimao istodobno s diureticima. Ovo je vjerojatnije u bolesnika s otprije oštećenom funkcijom bubrega.

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8.). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija zabilježene su u bolesnika koji primaju ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko.

Perindopril treba primjenjivati s osobitim oprezom u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, kod imunosupresivne terapije, liječenja alopurinolom ili prokainamidom, ili kod kombinacije ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je prisutno postojeće oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril primjenjuje u takvih bolesnika, savjetuje se periodički nadzor broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da prijave bilo koji znak infekcije (npr. grlobolju, vrućicu).

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8.). Ovo se može pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja.

U takvim slučajevima, odmah se mora prekinuti primjena perindoprila te započeti odgovarajući nadzor kako bi osigurali nestanak svih simptoma. U slučajevima kada je oteknuće ograničeno na lice i usne, stanje se uglavnom popravlja bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s laringealnim edemom može biti fatalan. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, što može dovesti do opstrukcije zračnih putova, potrebno je odmah provesti odgovarajuću terapiju. Liječenje može uključivati primjenu otopine adrenalina i/ili hitne mjere koje osiguravaju prohodnost zračnih putova. Bolesnik mora biti pod pomnim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema kod primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima rijetko je zabilježen angioedem crijeva. Ovi su bolesnici imali bol u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije prethodio angioedem lica, a razine C-1 esteraze bile su normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su obuhvaćali CT snimanje abdomena ili ultrazvuk ili operativni zahvat, a simptomi su se povukli nakon prestanka

primjene ACE inhibitora. Angioedem crijeva mora biti uključen u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji primaju ACE inhibitore i imaju bolove u abdomenu (vidjeti dio 4.8.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Liječenje perindoprilom se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Istodobna primjena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotriila) i ACE inhibitora može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.5.). Shodno tome, potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika prije uvođenja NEP inhibitora (npr. racekadotriila) u bolesnika koji uzimaju perindopril.

Istodobna primjena drugih ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može također povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod primjene racekadotriila, mTOR inhibitora (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) i vildagliptina u bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca). U tih su se bolesnika reakcije izbjegle privremenom obustavom ACE inhibitora, no ponovno su se javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze

U bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran sulfatom rijetko su nastale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih visokoprotocnim membranama i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih je bolesnika potrebno razmotriti primjena drugačijeg tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenziva.

Kalij u serumu

ACE inhibitori, uključujući perindopril, mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije su:

- insuficijencija bubrega
- dob > 70 godina
- dijabetes melitus
- interkurentni događaji, posebno s dehidracijom, akutnom srčanom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom
- primjena diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij
- primjena drugih lijekova povezanih s porastom kalija u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i osobito antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina).

Primjena dodataka kalija, diuretika koji štede kalij, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili blokatora angiotenzin receptora, posebno u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može dovesti do značajnog porasta serumskog kalija. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije.

Diuretici koji štede kalij i gore spomenuti lijekovi trebaju se oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a serumski kalij i bubrežnu funkciju treba pratiti (vidjeti dio 4.5.).

Općenito se ne preporučuje kombinacija perindopрила i lijekova koji štede kalij, nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij (vidjeti dio 4.5.).

Trudnoća i dojenje

Roxampex je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja zbog komponente rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Kašalj

Bilo je prijava kašlja pri uzimanju ACE inhibitora. U karakterističnom slučaju, kašalj nije produktivan, traje i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE inhibitora treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Intersticijska bolest pluća

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća pri primjeni nekih statina, posebice pri dugotrajnoj primjeni (vidjeti dio 4.8.). Simptomi mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak tjelesne mase i vrućica). Ako se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Oštećenje funkcije jetre

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin s oprezom moraju uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi bolest jetre.

Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga učiniti pretrage jetrene funkcije.

Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora sniziti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Učestalost prijave ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet je veća pri primjeni doze od 40 mg.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije terapije rosuvastatinom.

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8.).

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su veće u bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre; još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Amlodipin se stoga mora započeti na nižem kraju raspona doziranja te oprezno primjenjivati, kako pri početnom liječenju, tako i pri povećanju doze. U bolesnika s ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebna spora titracija doze i pažljivo praćenje.

Bolesnici s dijabetesom

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak dijabetesa mogu uzrokovati hiperglikemiju koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj je rizik, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika primjenom statina i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (s vrijednostima glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², povišenim trigliceridima, hipertenzijom) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

U studiji JUPITER učestalost prijave šećerne bolesti bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika u kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara prethodno liječenih oralnim antidijabeticima ili inzulinom tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Etničke razlike

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanu izloženost rosuvastatina u pripadnika Azijata u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.).

ACE inhibitori uzrokuju veću stopu angioedema u pripadnika crne rase nego u pripadnika ostalih rasa. Kao i kod drugih inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, perindopril je manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase nego u pripadnika ostalih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji pripadnika crne rase.

Kirurški zahvati/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većem operacijskom zahvatu ili tijekom anestezije lijekovima koji dovode do hipotenzije, perindopril može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Liječenje treba prekinuti dan prije operacijskog zahvata. Ako se hipotenzija pojavi i ako se može objasniti ovim mehanizmom, tada se može ispraviti povećanjem volumena.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mijalgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali osobito dozu veću od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri upotrebi ezetimiba s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Pri tome se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5.), te je stoga potreban oprez pri istodobnoj primjeni tih lijekova i ezetimiba. Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8.). Primjenu lijeka Roxampex potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) se ne smije određivati nakon napornog vježbanja ili kad postoji bilo kakav prihvatljivi alternativni uzrok njenom povećanju koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje se mora ponoviti unutar 5-7 dana. Ako ponovljeno mjerenje potvrdi da su početne vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja rosuvastatinom

Rosuvastatin, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, nužno je propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim faktorima rizika za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:

- oštećenu funkciju bubrega;
- hipotireozu;
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja;
- prethodnu povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima;
- zloupotrebu alkohola;
- dob višu od 70 godina;
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije lijeka u plazmi (vidjeti dijelove 4.2., 4.5. i 5.2.);
- istodobnu primjenu fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), ne smije se započeti liječenje.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zatražiti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza.

Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad

gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena manje od 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Kada se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga se kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fibrata ili niacina treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doze od 40 mg rosuvastatina i fibrata (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Rosuvastatin ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirane konvulzije).

Fusidatna kiselina

Rosuvastatin se ne smije davati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemski primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rhabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5.). Bolesnike se mora uputiti da se odmah obrate liječniku ako se jave simptomi slabosti mišića, bolova u mišićima ili osjetljivosti mišića na dodir.

Terapija statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena sistemski primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnom primjenom rosuvastatina i fusidatne kiseline treba razmotriti individualno i pod strogim liječničkim nadzorom.

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemski izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirovom. Treba razmotriti korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaze bez prilagodbe doze rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.).

Litij

Kombinacija litija i perindoprila obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Renovaskularna hipertenzija

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3.). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin – angiotenzinskog sustava. Stoga se u njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje Roxampexom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene Roxampexa bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESSa, liječenje Roxampexom u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezano s rosuvastatinom

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena rosuvastatina s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.5., Tablica 1).

Ciklosporin: Tijekom istodobne primjene ciklosporina i rosuvastatina, vrijednosti AUC rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih ispitanika (vidjeti Tablicu 1).

Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3.). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1). Primjerice, u farmakokinetičkom je ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja C_{max} rosuvastatina. Istodobna primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze rosuvastatina na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.5., Tablica 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.).

Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća.

Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina), koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan ili više), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima

HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istodobna primjena rosuvastatina u dozi 30 mg i 40 mg sa fibratima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju sa 5 mg.

Ezetimib: Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u osoba s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

Antacidi: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminij i magnezij hidroksid rezultira smanjenjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je utjecaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitivala.

Eritromicin: Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjenjem površine ispod krivulje (AUC_(0-t)) i 30%-tnim smanjenjem vršne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Enzimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* studija pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rhabdomiolize.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1): Kad se rosuvastatin mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, mora se prilagoditi doza rosuvastatina. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavira/ritonavira (povećanje od 3,1 puta).

Za lijekove koji uzrokuju povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od 2 puta nije potrebno sniziti početnu dozu, ali je potreban oprez u slučaju povećanja doze rosuvastatina iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja
Dvostruko ili veće povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC)

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjene AUC rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) OD 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg jedna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna doza	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg	5 mg, jedna doza	2,6 puta ↑

H A L M E D
31 - 07 - 2023
O D O B R E N O

OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dana		
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑

Povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od dvostruko

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjene AUC rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**

Sniženje izloženosti rosuvastatinu (AUC)

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjene AUC rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓

*Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno. Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samog.

Porast je prikazan kao "↑", bez promjene kao "↔", sniženje kao "↓".

**Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer.

AUC = površina ispod krivulje, OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Sljedeći lijekovi/kombinacije nemaju klinički značajan utjecaj na izloženost rosuvastatinu (AUC) tijekom istodobne primjene: Aleglitzar 0,3 mg, 7 dana; Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana; Flukonazol 200 mg OD, 11 dana; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana; Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana; Rifampicin 450 mg OD, 7 dana; Silimarin 140 mg TID, 5 dana.

Učinak rosuvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatina prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulant) može rezultirati povećanjem INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Prekid uzimanja ili sniženje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

Hormonski kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istodobna primjena rosuvastatina i nekog hormonskog kontraceptiva rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) etinilestradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza hormonskog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su

istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Ostali lijekovi

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

Fusidatna kiselina: Rizik od pojave miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom primjenom sistemske fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) još je uvijek nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju. Ako je liječenje sistemskom fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje rosuvastatinom se mora prekinuti za vrijeme trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4.

Povezano s perindoprilom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega), u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalemiju

Neki lijekovi ili terapijske klase pospješuju pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalemije.

Kontraindicirana istodobna primjena (vidjeti dio 4.3.):

Aliskiren: U bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem funkcije bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalemije, daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Sakubitril/valsartan: Istodobna primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer istodobna inhibicija neprilizina i ACE povećava rizik od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom smije započeti tek 36 sati nakon posljednje doze perindoprila. Primjena perindoprila smije se započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.):

Aliskiren: U bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora: U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa, povezana s

povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega), u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s brižnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka.

Estramustin: Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalemije (vidjeti dio 4.4.).

Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid...), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij: Hiperkalemija (moguće životno ugrožavajuća), osobito povezana sa oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Stoga se kombinacija perindoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu. Za primjenu spironolaktona u zatajivanju srca pogledajte ispod.

Litij: Bilo je prijava reverzibilnog porasta koncentracije serumskog litija i pojave toksičnosti pri istodobnoj primjeni litija i ACE inhibitora. Primjena perindoprila istodobno s litijem ne preporučuje se, no pokaže li se ta kombinacija nužnom, treba pomno pratiti razinu serumskog litija (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

Antidijabetički lijekovi (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi): Epidemiološka ispitivanja upućuju da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulin, oralni hipoglikemijski lijekovi) može povećati učinak sniženja razine glukoze u krvi, s rizikom od hipoglikemije.

Ova pojava vjerojatnija je tijekom prvih tjedana istodobnog liječenja i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Diuretici koji ne štede kalij: U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindoprila, koje se potom povećavaju.

U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje.

U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij.

U svih bolesnika, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatinina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton): Sa eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora:

U liječenju srčanog zatajenja II. do IV. stupnja (NYHA) s ejekcijskom frakcijom <40% u bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova.

Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalemija i oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se pomno praćenje kalemije i kreatinemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu ≥ 3 g/dnevno: Kada se ACE inhibitori primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u režimima protuupalnog doziranja, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL-ima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a dovodi do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast kalija u serumu, osobito u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Kombinacija se mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih. Bolesnici se moraju prikladno hidrirati i mora se razmotriti mogućnost praćenja funkcije bubrega nakon uvođenja istodobne terapije te povremeno nakon toga.

Racekadotril

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom (lijek za liječenje akutnog proljeva).

Inhibitori mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a mogu imati povećan rizik za nastanak angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja se mora razmotriti:

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Povišen rizik od nastanka angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) uzrokovane gliptinom, u bolesnika istodobno liječenih ACE inhibitorom.

Simpatomimetici: Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Zlato: Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj primjeni parenteralnih soli zlata (natrij aurotiomalat) i ACE inhibitora, uključujući i perindopril.

Povezano s amlodipinom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija)

U životinja je zabilježena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalemijom nakon primjene verapamila i intravenoznog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.

Grejp ili sok od grejpa

Primjena amlodipina sa grejpom ili sokom od grejpa se ne preporučuje jer bioraspoloživost može biti povećana u nekih bolesnika što ima za posljedicu pojačani antihipertenzivni učinak.

Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

CYP3A4 inhibitori: Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili dilitiazem) može povisiti izloženost amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

CYP3A4 induktori: Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Istodobna primjena koja se mora razmotriti

Učinci amlodipina na smanjenje krvnoga tlaka doprinose učincima na smanjenje krvnoga tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razumljiv. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istovremene primjene s amlodipinom potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i, ako je potrebno, prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina (engl. mechanistic target of rapamycin, mTOR): Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Ciklosporin: Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji uzimaju amlodipin i, po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin: Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg dnevno. U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Povezano s perindoprilom i amlodipinom

Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

Baklofen: Pojačan antihipertenzivni učinak. Treba pratiti vrijednosti krvnog tlaka i uskladiti dozu antihipertenziva, ako je potrebno.

Istodobna primjena koja se mora razmotriti

Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori: Istodobna primjena ovih lijekova može pojačati antihipertenzivne učinke perindoprila. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili ostalim vazodilatatorima može još više sniziti krvni tlak.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid

Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode i soli zbog primjene kortikosteroida).

Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin)

Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

Amifostin

Amifostin može pojačati antihipertenzivni učinak amlodipina.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Roxampex je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3.). Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju. Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovog lijeka, liječenje se odmah treba prekinuti.

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.).

Epidemiološki podaci vezani uz teratogenost ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nisu jednoznačni, međutim mali se rizik ne može isključiti.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost u pokusnih životinja (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.).

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u trudnica.

U ispitivanjima na životinjama, pri visokim dozama je zabilježena reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Roxampex je kontraindiciran za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u humano mlijeko.

Nema dostupnih podataka o primjeni perindoprila tijekom dojenja.

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost

Nema učinka perindoprila na reproduktivnu učinkovitost ili plodnost.

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost su nedostadni. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su neželjeni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Roxampex može imati mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima može biti smanjena.

Pri upravljanju vozilom ili strojem treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja ovog lijeka može javiti omaglica.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave primijećene tijekom liječenja rosuvastatinom u pravilu su bile blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima manje od 4% bolesnika liječenih rosuvastatinom povuklo se iz ispitivanja zbog nuspojava.

Najčešće nuspojave prijavljene za perindopril i amlodipin odvojeno su: somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja), disgeuzija, parestezija, poremećaji vida (uključujući diplopiju), tinitus, vrtoglavica, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije), dispneja, kašalj, bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, dispepsija, proljev, konstipacija, pruritus, osip, oticanje zglobova, spazam mišića, periferni edemi, umor i astenija.

b. Tablični popis nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju rosuvastatinom, perindoprilom i amlodipinom tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijekova na tržište, koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

MedDRA Klasifikacija po organskom sustavu	Nuspojave	Učestalost		
		rosuvastatin	perindopril	amlodipin
Infekcije i infestacije	Rinitis	-	Vrlo rijetko	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	-	Manje često*	-
	Agranulocitoza ili pancitopenija	-	Vrlo rijetko	-
	Leukopenija/neutropenija	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Hemolitična anemija u bolesnika s nasljednim nedostatkom G-6PDH	-	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija	Rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem	Rijetko	Manje često	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Dijabetes mellitus***	Često	-	-
	Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija	-	Manje često*	-
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon prekida liječenja	-	Manje često*	-
	Hiponatremija	-	Manje često*	-
	Hiperglikemija	-	-	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja, uključujući anksioznost	-	Manje često	Manje često
	Poremećaji sna	Nepoznato	Manje često	-
	Nesanica	-	-	Manje često
	Depresija	Nepoznato	Manje često	Manje često
	Konfuzija	-	Vrlo rijetko	Rijetko

H A L M E D
31 - 07 - 2023
ODOBRENO

Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često	Često	Često
	Glavobolja	Često	Često	Često
	Parestezije	-	Često	Manje često
	Vrtoglavica	-	Često	-
	Somnolencija	-	Manje često*	Često
	Sinkopa	-	Manje često*	Manje često
	Polineuropatija	Vrlo rijetko	-	-
	Gubitak pamćenja	Vrlo rijetko	-	-
	Periferna neuropatija	Nepoznato	-	Vrlo rijetko
	Tremor	-	-	Manje često
	Hipoestezija	-	-	Manje često
	Hipertonija	-	-	Vrlo rijetko
	Miastenija gravis	Nepoznato	-	-
Poremećaji oka	Poremećaj vida, uključujući diplopiju	-	Često	Često
	Okularna miastenija	Nepoznato	-	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	-	Često	Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	-	Manje često*	Često
	Tahikardija	-	Manje često*	-
	Angina pektoris	-	Vrlo rijetko	-
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijske)	-	Vrlo rijetko	Manje često
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija i povezani učinci	-	Često	Manje često
	Vaskulitis	-	Manje često*	Vrlo rijetko
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika	-	Vrlo rijetko	-
	Navale crvenila	-	Rijetko	Često
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Nepoznato	Često	Manje često
	Dispneja	Nepoznato	Često	Često
	Bronhospazam	-	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često	Često	Često
	Konstipacija	Često	Često	Često
	Proljev	Nepoznato	Često	Često
	Disgeuzija	-	Često	Manje često
	Dispepsija	-	Često	Često
	Mučnina	Često	Često	Često
	Povraćanje	-	Često	Manje često
	Suha usta	-	Manje često	Manje često
	Pankreatitis	Rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Poremećaji pražnjenja crijeva	-	-	Često
	Gastritis	-	-	Vrlo rijetko
Hiperplazija gingive	-	-	Vrlo rijetko	

Poremećaji jetre i žuči	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	-	Vrlo rijetko **
	Hepatitis, citolitički ili kolestatski	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Žutica	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrbrž	Manje često	Često	Manje često
	Osip	Manje često	Često	Manje često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Manje često	Manje često
	Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana	-	Manje često	Vrlo rijetko
	Reakcije fotosenzitivnosti	-	Manje često*	Vrlo rijetko
	Pemfigus	-	Manje često*	-
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko*	-
	Hiperhidroza	-	Manje često	Manje često
	Multiformni eritem	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato	-	Vrlo rijetko
	Alopecija	-	-	Manje često
	Purpura	-	-	Manje često
	Promjene boje kože	-	-	Manje često
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Vrlo rijetko
	Quinckeov edem	-	-	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	-	-	Nepoznato
	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato	-	-
	Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	-	Često
Artralgija		Vrlo rijetko	Manje često*	Manje često
Mialgija		Često	Manje često*	Manje često
Miopatija (uključujući miozitis)		Rijetko	-	-
Rabdomioliza		Rijetko	-	-
Poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom		Nepoznato	-	-
Ruptura mišića		Rijetko	-	-
Sindrom nalik lupusu		Rijetko	-	-
Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija		Nepoznato	-	-
Oticanje gležnjeva		-	-	Često
Bol u leđima		-	-	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Akutno zatajenje bubrega	-	Rijetko
	Hematurija	Vrlo rijetko	-	-
	Poremećaji mokrenja	-	-	Manje često
	Noćno mokrenje	-	-	Manje često
	Povećana učestalost mokrenja	-	-	Manje često
	Anurija/oligurija	-	Rijetko	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Erektilna disfunkcija	-	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Vrlo rijetko	-	Manje često
Opći poremećaji i	Astenija	Često	Često	Često

H A L M E D

31 - 07 - 2023

ODOBRENO

reakcije na mjestu primjene	Umor		-	Često
	Bol u prsima	-	Manje često*	Manje često
	Bol		-	Manje često
	Malaksalost	-	Manje često*	Manje često
	Periferni edemi	-	Manje često*	-
	Pireksija	-	Manje često*	-
	Edem	Nepoznato	-	Vrlo često
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u krvi	-	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	-	Manje često*	-
	Povišene vrijednosti bilirubina u krvi	-	Rijetko	-
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	-	Rijetko	-
	Povećanje tjelesne mase, smanjenje tjelesne mase	-	-	Manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	-	Manje često*	-

* učestalost iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene spontanim prijavljivanjem

** najčešće povezano s kolestazom

*** učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti)

c. Opis odabranih nuspojava

Rosuvastatin

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi.

Učinci na bubrege: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od „negativnog“ ili „u tragovima“ do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u <1% bolesnika tijekom liječenja s 10 mg i 20 mg te u približno 3% koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje, od „negativnog“ ili „u tragovima“ do + (pozitivno), primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tijekom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza sa ili bez akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a osobito s dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4.).

Učinci na jetru: Kao i slučaju svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:

- poremećaji seksualne funkcije.
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih nuspojava i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je pri dozi od 40 mg.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju perindoprilom i amlodipinom su ograničeni, a nema podataka o predoziranju njihovom kombinacijom te predoziranju rosuvastatinom.

Simptomi

Simptomi vezani za predoziranje ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost, i kašalj.

Dostupni podaci za amlodipin ukazuju na to da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Zabilježeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Zbrinjavanje

Prve mjere koje treba poduzeti sastoje se od brze eliminacije lijeka ispiranjem želuca i/ili primjene aktivnog ugljena, a zatim uspostavljanje ravnoteže tekućine i elektrolita sve do stabilizacije općeg stanja. Ako se pojavi izrazita hipotenzija, bolesnika je potrebno postaviti u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno može se dati intravenska infuzija fiziološke otopine ili primijeniti bilo koja druga metoda ekspanzije volumena.

Ako je moguće, valja razmotriti i davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril i perindoprilat se iz sistemskog krvotoka mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2.). Postavljanje stimulatora srca indicirano je u slučaju bradikardije koja ne reagira na liječenje. Treba neprekidno provjeravati vitalne znakove, te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

Što se tiče rosuvastatina i amlodipina, hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja rosuvastatinom. Bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere. Moraju se nadzirati funkcija jetre i vrijednosti CK.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide; Inhibitori HMG CoA reduktaze, ostale kombinacije, ATK oznaka: C10BX14.

Roxampex je kombinacija rosuvastatina, selektivnog i kompetitivnog inhibitora HMG CoA reduktaze, soli perindopril-*tert*-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i amlodipina, antagonista kalcija. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz onih svake komponente zasebno.

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Perindopril

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (engl. *Angiotensin Converting Enzyme, ACE*). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriksijski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikina u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju inhibitora ACE na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj). Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, opterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
- Mehanizam djelovanja amlodipina također uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim, tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Farmakodinamički učinci i klinička djelotvornost/sigurnost primjene

Rosuvastatin

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti).

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

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon toga.

U kliničkom ispitivanju JUPITER (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), utvrđivani su učinci rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom na 17 802 osoba, muškaraca starih 50 i više godina i žena starih 60 i više godina.

Sudionici ispitivanja su randomizirani u dvije skupine: jedna je primala placebo (n=8901), a druga rosuvastatin u dozi 20 mg jednom dnevno (n=8901) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U skupini koja je primala rosuvastatin, razina LDL kolesterola je bila snižena za 45% ($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinom na placebo.

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s osnovnim rizikom prema Framinghamskom sustavu za procjenu kardiovaskularnog rizika $> 20\%$ (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenje ($p=0,028$) kombiniranog krajnjeg ishoda, koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda, u skupini koja je primala rosuvastatin u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesničkih godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika ($p=0,193$). U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sustavu procjene kardiovaskularnog rizika $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje ($p=0,0003$) kombiniranog krajnjeg ishoda koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda kod terapije rosuvastatinom u odnosu na terapiju placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesničkih godina iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini ($p=0,076$).

U studiji JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini je prekinulo liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mijalgija (0,3% rosuvastatin skupina, 0,2% placebo skupina), abdominalna bol (0,03% rosuvastatin skupina, 0,02% placebo skupina) i osip (0,02% rosuvastatin skupina, 0,03% placebo skupina). Najčešći štetni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebo bili su: infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin skupina, 8,6% placebo skupina), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin skupina, 7,2% placebo skupina), bol u leđima (7,6% rosuvastatin skupina, 6,9% placebo skupina) i mijalgija (7,6% rosuvastatin skupina, 6,6% placebo skupina).

Perindopril

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj ili teškoj. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka opaženo je u ležećem i stojećem položaju. Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime se snižuje krvni tlak. Posljedica toga je pojačan protok krvi kroz periferne krvne žile, bez utjecaja na puls.

Protjecanje krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, pri čemu glomerularna filtracija (GFR) u pravilu ostaje nepromijenjena. Antihipertenzivna aktivnost nakon pojedinačne doze maksimalan je između 4 do 6 sati i održava se kroz 24 sata. Nakon 24 sata, postoji visok stupanj rezidualne blokade angiotenzin-konvertirajućeg enzima, približno 80%.

U bolesnika koji reagiraju na liječenje, normalizacija krvnog tlaka postiže se nakon mjesec dana i održava se bez tahifilaksije.

Prekid liječenja nema povratni učinak (engl. *rebound effect*) na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, korigira histomorfometrijske promjene u otpornim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije lijevog ventrikula.

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine. 12 218 bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano na dobivanje perindopрила (n=6110) ili placebo (n=6108). Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova zatajivanja srca. Ukupno je 90% bolesnika prije preboljelo srčani infarkt i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika ispitivani lijek dobila je uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombocitne lijekove, hipolipemike i beta blokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog srčanog infarkta i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen. Liječenje perindoprilom dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog ishoda od 1,9% (smanjenje relativnog rizika od 20%, 95% CI: 9,4-28,6%; p<0,001).

U podskupini bolesnika sa srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom u anamnezi u pogledu primarnog ishoda zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2%, što odgovara smanjenju RR od 22,4% (95%CI: 12,0- 31,6%; p<0,001) u usporedbi s placebo.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pectoris jedna doza amlodipina na dan produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-intervalu za 1 mm, te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Prevenција srčanog udara (ispitivanje ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola pod nazivom *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) provedeno je kako bi se usporedili amlodipin u dozi od 2,5-10 mg/dan ili lizinopril u dozi od 10-40 mg/dan kao lijekovi prve linije u usporedbi s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi od 12,5-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest srca (ukupno 51,5%), dijabetes tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), pušenje cigareta (21,9%). Primarna mjera ishoda ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98 (95% CI: 0,90-1,07, p=0,65). Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajivanja srca (komponenta kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom skupinom, 10,2% prema 7,7%, RR 1,38 (95% CI: 1,25-1,52; p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u smrtnosti od svih uzroka između amlodiponske i klortalidonske skupine. RR 0,96; (95% CI: 0,89-1,02; p=0,20).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Roxampex u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rosuvastatin

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije iznosi oko 19 sati i ne povećava se s višim dozama. Geometrijski srednji klirens iznosi otprilike 50 l/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u

farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Dob i spol

Nije bilo klinički relevantnog utjecaja dobi ili spola na farmakokinetiku rosuvastatina u odraslih.

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (engl. *Area Under Curve*, AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina u krvi u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od pripadnika bijele rase. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele rase i pripadnika crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem jetrene insuficijencije nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji.

Genski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženošću rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Perindopril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, perindopril se brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže unutar 1 sata. Poluvijek eliminacije perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vežanje perindoprilata na proteine plazme iznosi 20%, uglavnom na angiotenzin konvertirajući enzim, ali ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija

Perindopril je prolijek. 27% primijenjene doze perindoprila doprije u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet inaktivnih metabolita. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata. Budući da uzimanje hrane smanjuje pretvorbu perindoprila u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril-*tert*-butilamin treba primjenjivati oralno u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije obroka.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira u urin, a terminalno poluvrijeme eliminacije nevezane frakcije je približno

17 sati te se stanje dinamičke ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

Dokazan je linearan odnos između doze perindopрила i njegove izloženosti u plazmi.

Starije osobe

Eliminacija perindoprilata smanjena je u starijih osoba te u bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjna je prilagodba doze, ovisno o stupnju insuficijencije (klirens kreatinina).

Klirens perindopрила kod dijalize iznosi 70 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Kinetika perindopрила promijenjena je u bolesnika s cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. Ipak, količina nastalog perindoprilata nije smanjena, stoga nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne koncentracije 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80%.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 21 l/kg. *In vitro* studije pokazale su da je približno 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Biotransformacija

Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u inaktivne metabolite, dok se 10% djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje urinom.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom na dan.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni podaci vezani uz primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, a u vezi s tim i dulje poluvrijeme eliminacije i povećanje vrijednosti AUC (površina ispod krivulje) za otprilike 40-60%.

Starije osobe

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a u vezi s time povećava se vrijednost AUC i poluvrijeme izlučivanja. Povećanja AUC i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih bolesnika.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija provedena primjenom jedne doze lijeka natašte u zdravih muških ispitanika dobi od 18 do 55 godina su pokazala da istodobna primjena djelatnih tvari lijeka Roxampex ne uzrokuje klinički relevantne razlike u brzini i opsegu njihove apsorpcije u odnosu na njihovu samostalnu primjenu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vezano uz rosuvastatin

Neklinički podaci o rosuvastatinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: U studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su u miševa i štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su i učinci na žučni mjehur u pasa, ali ne i u majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena u majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očita u štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Vezano uz perindopril

U ispitivanjima kronične toksičnosti s oralnom primjenom perindoprila (štakori i majmuni) ciljni organ je bio bubreg, s reverzibilnim oštećenjima.

Ispitivanja reproductivne toksičnosti (štakori, miševi, zečevi i majmuni) ne ukazuju na embriotoksičnosti ni teratogenosti perindoprila. Međutim, za inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao skupinu, pokazalo se da imaju neželjenih učinaka na kasni razvoj fetusa, rezultirajući smrću fetusa i kongenitalnim manama u glodavaca i zečeva: zapaženi su oštećenje bubrega i povećanje stope peri- i postnatalnog mortaliteta.

Plodnost nije bila smanjena niti u mužjaka niti u ženki štakora.

Mutageni učinci nisu zapaženi u provedenim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

Karcinogeni učinci nisu zapaženi u dugotrajnim studijama u štakora i miševa.

Vezano uz amlodipin

U studijama toksičnosti ponovljenih doza s oralnom primjenom amlodipina (štakori i psi) toksični učinci su primijećeni kod doza znatno viših od onih u kliničkoj primjeni. Ispitivanja reproductivne toksičnosti u štakora i miševa pokazala su produljen termin okota, produljene trudove i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 i ženka 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* najviša preporučena doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m²). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora (u prepubertetskoj fazi, 45 dana starosti na početku primjene) dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u dozama usporedivim s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine FSH i testosterona, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Mutageni učinci nisu zapaženi u provedenim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama do 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza bila je za miševima slična, a za štakore dva puta* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m².

*Temeljeno na tjelesnoj težini bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip A)

H A L M E D
31 - 07 - 2023
ODOBRENO

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg i 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg i 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)

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

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

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

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30, 60, 90 i 100 filmom obloženih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

H A L M E D
31 - 07 - 2023
ODOBRENO

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete: HR-H-578545623

Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete: HR-H-615529784

Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete: HR-H-670377488

Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg filmom obložene tablete: HR-H-195201897

Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg filmom obložene tablete: HR-H-159080548

Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg filmom obložene tablete: HR-H-570949796

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. travnja 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. srpnja 2023.

H A L M E D
31 - 07 - 2023
ODOBRENO