

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Roxiper – Роксипер 10 mg/4 mg/1,25 mg филм-обложени таблети
Roxiper – Роксипер 20 mg/4 mg/1,25 mg филм-обложени таблети
Roxiper – Роксипер 10 mg/8 mg/2,5 mg филм-обложени таблети
Roxiper – Роксипер 20 mg/8 mg/2,5 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Роксипер филм-обложени таблети 10 mg/4 mg/1,25 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум), 4 mg периндоприл терт-бутиламин и 1,25 mg индапамид.

Роксипер филм-обложени таблети 20 mg/4 mg/1,25 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 20 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум), 4 mg периндоприл терт-бутиламин и 1,25 mg индапамид.

Роксипер филм-обложени таблети 10 mg/8 mg/2,5 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум), 8 mg периндоприл терт-бутиламин и 2,5 mg индапамид.

Роксипер филм-обложени таблети 20 mg/8 mg/2,5 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 20 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум), 8 mg периндоприл терт-бутиламин и 2,5 mg индапамид.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета)

Роксипер филм-обложени таблети 10 mg/4 mg/1,25 mg

Црвеникаво-кафени, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети со закосени рабови, со ознака PIR1 на едната страна на таблетата. Дијаметар: приближно 7,5 mm (оформен на преса).

Роксипер филм-обложени таблети 20 mg/4 mg/1,25 mg

Розеникави, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети со закосени рабови, со ознака PIR2 на едната страна на таблетата. Дијаметар: приближно 10 mm (оформен на преса).

Роксипер филм-обложени таблети 10 mg/8 mg/2,5 mg

Светло розови, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети со закосени рабови, со ознака PIR3 на едната страна на таблетата. Дијаметар: приближно 10 mm (оформен на преса).

Роксипер филм-обложени таблети 20 mg/8 mg/2,5 mg

Бledo розеникаво-кафени, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети со закосени рабови, со ознака PIR4 на едната страна на таблетата. Дијаметар: приближно 10 mm (оформен на преса).

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации



Лекот Роксипер е индициран за супституциона терапија кај возрасни пациенти кои се соодветно контролирани на терапија со росувастатин, периндоприл и индапамид, дадени истовремено и со иста доза како и во комбинацијата за третман на есенцијална хипертензија и една од следниве конкомитантни состојби: примарна хиперхолестеролемија (тип IIa вклучувајќи хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија), мешана дислипидемија (тип IIb) или хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачаната доза на лекот Роксипер е една таблета на ден, која треба да се земе наутро и пред оброкот.

Фиксно-дозната комбинација не е погодна за почетна терапија.

Пред да се префрлат на лекот Роксипер, пациентите треба да се контролираат на стабилни дози на секоја од поединечните компоненти земени истовремено. Дозата на Лекот Роксипер треба да се заснова на дозите на поединечните компоненти на комбинацијата во моментот на префрлање.

Ако е потребна промена на дозирањето за било која од активните супстанции на фиксната комбинација од било која причина (на пр. ново дијагностицирана поврзана болест, промена на состојбата на пациентот или поради интеракција со лекот), за да се утврди дозирањето повторно треба да се користат поединечните компоненти.

Постари лица

Постарите лица може да се лекуваат откако ќе се земе предвид нивната ренална функција и влијанието на крвниот притисок.

Ренално нарушување

Кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс помал од 30 ml/мин), третманот е контраиндициран. Лекот Роксипер не е погоден за пациенти со креатинин клиренс < 60 ml/мин. Кај овие пациенти се препорачува индивидуална титрација на дозата со поединечните компоненти (погледнете во точка 4.4).

Кај пациенти со креатинин клиренс поголем или еднаков на 60 ml/мин, не е потребна промена на дозата.

Вообичаеното медицинско следење треба да вклучи често следење на нивоата на креатинин и калиум.

Хепатално нарушување

При тешки хепатални нарушувања, третманот е контраиндициран. Лекот Роксипер е контраиндициран кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (погледнете во точка 4.3). Кај пациенти со умерено хепатално нарушување, не е потребна промена на дозата.

Нема зголемување на системската изложеност на росувастатин кај пациенти со Child-Pugh оценка 7 или пониска. Сепак, зголемена системска изложеност била забележана кај субјекти со Child-Pugh оценка 8 и 9 (погледнете во точка 5.2). Кај овие пациенти треба да се земе предвид проценка на бубрежната функција (погледнете во точка 4.4). Нема искуство кај субјекти со Child-Pugh оценка поголем од 9.

Раса

Зголемена системска изложеност била забележана кај азиските пациенти (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2).

Генетски полиморфизми

Познати се специфични видови на генетски полиморфизми кои можат да доведат до зголемена



изложеност на росувастатин (погледнете во точка 5.2). За пациентите за кои е познато дека имаат такви специфични типови на полиморфизми, се препорачува пониска дневна доза на росувастатин.

Истовремена терапија

Росувастатин е супстрат за различни транспортни протеини (на пр. OATP1B1 и BCRP). Ризикот од појава на миопатија (вклучувајќи и рабдомиолиза) се зголемува кога росувастатин се администрира истовремено со одредени лекови што можат да ја зголемат концентрацијата на росувастатин во плазмата, како резултат на интеракции со овие транспортни протеини (на пр. циклоспорин и одредени протеаза инхибитори, вклучувајќи комбинации на ритонавир со атазанавир, лопинавир, итн.) и/или типранавир; погледнете во точките 4.4 и 4.5). Кога и да е можно, треба да се земат предвид алтернативни лекови и, доколку е потребно, да се размисли за привремено прекинување на терапијата со росувастатин. Во ситуации кога коадминистрацијата на овие лекови со росувастатин е неизбежна, треба внимателно да се земат предвид користа и ризикот од истовремената терапија и прилагодувања на дозата на росувастатин (погледнете во точка 4.5).

Педијатриска популација

Лекот Роксипер не треба да се користи кај деца и адолесценти, затоа што не се утврдени ефикасноста и толерантноста на лекот Роксипер кај деца и адолесценти.

Начин на употреба

Перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Поврзани со активната супстанција росувастатин:

- Преосетливост на росувастатин.
- Активно заболување на црниот дроб, вклучувајќи необјаснети, постојани зголемувања на нивоата на серумските трансаминази и било какво зголемување на нивото на серумската трансаминаза што е поголемо за повеќе од 3 пати од горната нормална граница (ULN).
- Пациенти со миопатија.
- Истовремена употреба со комбинација на софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (погледнете во точка 4.5).
- Пациенти кои примаат истовремена терапија со циклоспорин.
- Бременост и доење и кај жени со потенцијал за раѓање, кои не користат соодветни мерки за контрацепција.

Поврзани со активната супстанција периндоприл:

- Преосетливост на периндоприл или на било кој друг АКЕ инхибитор.
- Историја на ангиоедем (Квинков едем) поврзан со претходна терапија со АКЕ инхибитор (погледнете во точка 4.4)
- Наследен или идиопатски ангиоедем.
- Втор и трет триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6)
- Истовремената употреба на лекот Роксипер со производи што содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).
- Истовремена употреба со сакубитрил/валсартан. Лекот Роксипер не смее да се иницира пред да изминат 36 часа од последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете исто така, во точките 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални третмани што доведуваат до контакт на крвта со негативно наелектризирани површини (погледнете во точка 4.5)
- Значителна билатерална стеноза на бубрежна артерија или стеноза на артеријата до еден функционален бубрег (погледнете во точка 4.4).

Поврзани со активната супстанција индапамид:



- Преосетливост на индапамид или на било кој друг сулфонамид.
- Хепатална енцефалопатија.
- Тешко хепатално нарушување.
- Хипокалемија.
-

Во однос на лекот Роксипер:

Сите контраиндикации поврзани со секоја поединечна компонента, како што е наведено погоре, се однесуваат и на лекот Роксипер .

- Преосетливост кон било кој од ексципиентите наведени во точка 6.1
- Тешко ренално нарушување (креатинин клиренс помал од 30 ml/мин)

Поради недостаток на доволно терапевтско искуство, лекот Роксипер не треба да се користи кај:

- Пациенти на дијализа
- Пациенти со нетретирана декомпензирана срцева слабост.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Литиум

Истовремено администрирање на литиум и комбинацијата на периндоприл и индапамид вообичаено не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Неутропенија/агранулоцитоза/тромбоцитопенија/анемија

Кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори била пријавена појавата на неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија. Кај пациенти со нормална функција на бубрезите и без останати комплицирачки фактори, неутропенијата се појавува ретко. Периндоприл треба да се користи со голема претпазливост кај пациенти со колагенско васкуларно заболување, на имunosупресивна терапија, третирани со алопуринол или прокаинамид или комбинација на овие комплицирачки фактори, особено ако постои претходно постоечка нарушена бубрежна функција. Кај некои од овие пациенти дошло до развој на сериозни инфекции кои во неколку случаи не реагирале на интензивна терапија со антибиотици. Ако периндоприл се користи кај такви пациенти, се препорачува периодично следење на бројот на белите крвни клетки и пациентите треба да се советуваат да пријават било каков знак на инфекција (на пр. воспаление на грлото, треска) (погледнете во точките 4.5 и 4.8) .

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од појава на хипотензија и бубрежна инсуфициенција кога пациентите со билатерална стеноза на бубрежната артерија или стеноза на артеријата до еден функционален бубрег се третираат со АКЕ инхибитори (погледнете во точка 4.3). Третманот со диуретици може да биде дополнителен фактор. Губењето на бубрежната функција може да се појави и само при мали промени во серумскиот креатинин, дури и кај пациенти со унилатерална стеноза на бубрежната артерија.

Преосетливост/ангиоедем

Кај пациенти третирани со инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим, вклучувајќи го и периндоприл ретко била забележана појава на ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот. До оваа појава може да дојде во секое време во текот на третманот. Во такви случаи, терапијата со периндоприл треба навремено да се прекине и да се спроведе соодветно следење за да се обезбеди целосно повлекување на симптомите пред да се отпушти пациентот. Во случаите кога отокот е ограничен на лицето и усните, состојбата генерално се подобрува без лекување, иако антихистаминиците се корисни за ублажување на симптомите.

Ангиоедемот поврзан со ларингеален едем може да биде фатален. Доколку има зафатеност на јазикот, глотисот или гркланот која може да предизвика опструкција на дишните патишта,



треба навремено да се администрира соодветна терапија, која може да вклучи субкутан раствор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за да се обезбеди проток на дишните патишта.

За пациентите од црната раса кои примаат АКЕ инхибитори било пријавено дека имаат поголема зачестеност на појава на ангиоедем во споредба со луѓето што не се припадници на црната раса.

Пациентите со историја на ангиоедем што не бил поврзан со терапијата со АКЕ инхибитор може да бидат изложени на зголемен ризик од појава на ангиоедем додека се на терапија со АКЕ инхибитор (погледнете во точка 4.3).

Кај пациенти третирани со АКЕ инхибитори ретко била пријавена појавата на интестинален ангиоедем. Кај овие пациенти тој се презентирал со болки во stomакот (со или без гадење или повраќање); Во некои случаи немало претходен ангиоедем на лицето и нивоата на C-1 естераза биле нормални. Ангиоедемот бил дијагностициран со процедури во кои биле вклучени абдоминален КТ скен, или ехо или за време на операцијата и симптомите се повлекле по запирањето на терапијата со АКЕ инхибиторот. Цревниот ангиоедем треба да биде вклучен во диференцијалната дијагноза на пациенти третирани со АКЕ инхибитори кај кои се следи појава на болки во stomакот.

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемениот ризик од појава на ангиоедем. Третманот со сакубитрил/валсартан не смее да започне порано од 36 часа од последната доза на периндоприл. Третманот со периндоприл не смее да започне порано од 36 часа од последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете во точките 4.3 и 4.5).

Пациенти кои земаат истовремено NEP инхибитори (на пример рацекадотрил), mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус) и глиптини (на пример линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до зголемен ризик од појава на ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (погледнете во точка 4.5). Треба да се биде претпазлив при започнувањето на терапијата со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус) и глиптини (на пример линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) кај пациенти кои веќе земаат АКЕ инхибитор.

Анафилактоидни реакции за време на десензибилизација

Постојат изолирани извештаи за пациенти кои претрпеле тешки и опасни по живот анафилактоидни реакции при примање на АКЕ инхибитори за време на третманот на десензибилизација со отров од хименоптера (пчели, оси). АКЕ инхибиторите треба да се користат со претпазливост кај алергиски пациенти третирани со десензибилизација и да се избегнуваат кај оние кои се подложени на имунотерапија со користење на отров. Сепак, овие реакции може да се спречат со привремено повлекување на АКЕ инхибиторот најмалку 24 часа пред третманот кај пациенти кои имаат потреба од третман со АКЕ инхибитори и десензибилизација.

Анафилактоидни реакции за време на LDL афереза

Ретко, пациентите кои примаат АКЕ инхибитори за време на (LDL)-афереза на липопротеин со мала густина со декстран сулфат доживеале анафилактоидни реакции што биле опасни по животот. Овие реакции биле избегнати со привремено повлекување на терапијата со АКЕ инхибиторот пред секоја афереза.

Пациенти на хемодијализа

Пријавени се анафилактоидни реакции кај пациенти дијализирани со мембрани со висок флуks (на пр. AN 69®) и на истовремена терапија со АКЕ инхибитор. Кај овие пациенти треба да се размисли за употреба на различен вид мембрана за дијализа или различна класа на

антихипертензивни лекови.

Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам општо земено нема да одговорат на терапијата со антихипертензивни лекови кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Затоа, употребата на овој лек не се препорачува.

Ниво на калиум

Намалувањето на нивото на калиумот проследено со хипокалемија е најголем ризик кај тијазидните диуретици и диуретиците сродни на тијазидите. Хипокалемијата може да предизвика мускулни нарушувања. Случаи на рабдомиолиза се пријавени, најчесто поврзани со сериозна хипокалемија. Ризикот од појава на намалено ниво на калиум ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) треба да се спречи кај некои популации со висок ризик, како што се постари и/или неухранети пациенти, без оглед дали земаат повеќе лекови, пациенти со цироза со едем и асцит, срцеви пациенти и пациенти со срцева слабост. Во такви случаи, хипокалемијата ја зголемува срцевата токсичност на срцевите гликозиди и ризикот од појава на аритмии.

Хипокалемијата која се јавува како резултат на ниско ниво на магнезиум во серумот може да биде рефракторна на терапија освен доколку не се корегира нивото на магнезиум во серумот.

Комбинацијата на периндоприл и индапамид не спречува појава на хипокалемија особено кај пациенти со дијабетес или кај пациенти со бубрежна слабост. Како и за било кој антихипертензивен лек во комбинација со диуретик, треба да се изврши редовно следење на нивото на калиум во плазмата.

Магнезиум во плазмата:

Тијазидните и сродни диуретици вклучително индапамид се покажа дека ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што може да резултира до хипомагнеземија (погледнете во точка 4.5 и 4.8).

Лекови што штедат калиум, калиумови суплементи или замена за сол која содржи калиум

Вообичаено, комбинација на лекови кои содржат периндоприл и диуретици што штедат калиум, калиумови додатоци или замена за сол која содржи калиум не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Хиперкалемија

АКЕ инхибиторите можат да предизвикаат хиперкалемија, бидејќи тие го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Ефектот обично не е значаен кај пациенти со нормална ренална функција. Фактори на ризик за развој на хиперкалемија кај одредени пациенти вклучуваат бубрежна инсуфициенција, влошување на бубрежната функција, возраст (> 70 години), дијабетес мелитус, интеркурентни настани, особено дехидрација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза и истовремена употреба на диуретици што штедат калиум (на пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), додатоци на калиум или замени за соли што содржат калиум; или пак кај оние пациенти кои примаат други лекови поврзани со зголемување на нивото на серумскиот калиум (на пр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол исто така познат како триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или ангиотензин рецепторни блокатори, инхибитори на ацетилсалицилна киселина $\geq 3 \text{ g}$ на ден, COX-2) и неселективни НСАИЛ, имunosупресивни лекови како циклоспорин или такролимус). Употребата на додатоци на калиум, диуретици што штедат калиум или замени за соли што содржат калиум, особено кај пациенти со нарушена ренална функција, може да доведе до значително зголемување на нивото на серумскиот калиум. Хиперкалемијата може да предизвика сериозни и понекогаш фатални аритмии. Доколку се смета дека е соодветна истовремената употреба на горенаведените агенси, тие треба да се користат со претпазливост и со често следење на серумскиот калиум. Диуретиците што штедат калиум и ангиотензин рецепторните блокатори треба да се користат со претпазливост кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори и треба да се следи серумскиот калиум и бубрежната функција.

Бременост

АКЕ инхибиторите не треба да се иницираат за време на бременоста. Освен ако за продолжената терапија со АКЕ инхибиторот се смета дека е неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да бидат префрлени на алтернативни антихипертензивни третмани кои имаат воспоставен безбедносен профил на употреба за време на бременоста. Кога се дијагностицира бременоста, третманот со АКЕ инхибитори треба веднаш да се запре и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Фотосензитивност

Пријавени се случаи на фотосензитивни реакции при употребата на тијазиди и на диуретици сродни со тијазидите (погледнете во точка 4.8). Ако за време на третманот се појави фотосензитивна реакција, се препорачува третманот да се запре. Доколку повторната администрација на диуретикот се смета за неопходна, се препорачува да се заштитат изложените подрачја на сонце или вештачка UVA светлина.

Ренално нарушување

Во случаи на сериозно ренално нарушување (креатинин клиренс <30 ml/мин), третманот е контраиндициран. Лекот Роксипер не е погоден за пациенти со креатинин клиренс < 60 ml/мин. Кај овие пациенти, се препорачува индивидуална титрација на дозата со поединечните компоненти (погледнете во точка 4.2).

Кај одредени хипертензивни пациенти без претходно постоечка очигледна ренална лезија и кај кои бубрежните тестови покажуваат функционална ренална инсуфициенција, третманот треба да се запре и евентуално да се започне одново со мала доза или само со една од компонентите.

Кај овие пациенти рутинското медицинско следење треба да вклучи често следење на нивоата на калиум и креатинин, откако ќе изминат две недели од третманот, а потоа на секои два месеци за време на периодот на терапевтска стабилност. Реналната инсуфициенција била пријавена претежно кај пациенти со тешка срцева слабост или постоечка ренална инсуфициенција, вклучувајќи и стеноза на бубрежна артерија.

Лекот вообичаено не се препорачува во случај на билатерална стеноза на бубрежна артерија или на стеноза кон единечен функционален бубрег.

Протеинурија, откриена со тестирање на урина со тест лента и претежно тубуларна по потекло, била забележана кај пациенти третирани со поголеми дози на росувастатин, особено со дози од 40 mg, при што во повеќето случаи била минлива или интермитентна. За протеинуријата не се докажа дека е предзнак за акутно или прогресивно бубрежно заболување (погледнете во точка 4.8).

Ренална функција и диуретици

Тијазидните диуретици и диуретиците сродни со тијазидите се целосно ефикасни кога бубрежната функција е нормална или е малку нарушена (ниво на креатинин пониско од приближно 25 mg/l, т.е. 220 micromol/l кај возрастено лице).

Кај постарите лица, вредноста на нивото на креатинин во плазмата треба да се прилагоди за да се земе предвид возраста, телесната тежина и полот на пациентот, според формулата на Кокрофт (Cockcroft):

$$Cl_{cr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{телесна тежина} / 0,814 \times \text{ниво на плазматски креатинин}$$

со: старост изразена во години,
телесна тежина во kg,
ниво на плазматски креатинин во micromol/l.



Оваа формула е погодна за постари припадници на машкиот пол и треба да биде прилагодена за припадничките на женскиот пол со множење на резултатот со 0,85.

Хиповолемијата, како резултат на губење на вода и натриум предизвикани од диуретикот на почетокот на терапијата со индапамид, доведува до намалување на гломеруларната филтрација. Може да доведе до зголемување на нивото на уреа во крвта и креатинин. Оваа транзиторна функционална бубрежна инсуфициенција нема никаква негативна последица кај пациенти со нормална бубрежна функција, но сепак може да влоши одредено претходно постоечко ренално нарушување

Хипотензија и загуба на вода и електролити

Постои ризик од појава на ненадејна хипотензија во присуство на претходно постоечка загуба на натриум (особено кај лица со стеноза на бубрежна артерија). Затоа, треба да се спроведе систематско тестирање за клинички знаци на губење на вода и електролити, кои може да се резултат на интеркурентна епизода на дијареја или повраќање. Кај овие пациенти треба да се врши редовно следење на електролитите во плазмата.

За нагласената хипотензија може да биде потребна администрација на интравенска инфузија со изотоничен солен раствор.

Минливата хипотензија не е контраиндикација за продолжување на третманот. По повторното воспоставување на задоволителен крвен волумен и крвен притисок, третманот може повторно да се започне со намалена доза или само со една од компонентите.

Ризик од артериска хипотензија и/или ренална инсуфициенција (во случај на срцева инсуфициенција, загуба на вода и електролити, итн.)

Во случаи на бубрежна артериска стеноза, конгестивна срцева слабост или цироза со едем и асцит била забележана појава на нагласена стимулација на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, особено за време на интензивните загуби на вода и електролити (строга диета со ограничен внес на натриум или пролонгирано лекување со диуретик), кај пациенти чиј крвен притисок првично бил низок.

Блокирањето на овој систем со инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим може да предизвика, особено во времето на првата администрација и во текот на првите две недели од третманот, ненадеен пад на крвниот притисок и/или зголемување на плазматските нивоа на креатинин, што е показател за функционална ренална инсуфициенција. Повремено, оваа појава може да биде акутна од почетокот, иако ретко, и да има променливо време на почеток.

Во такви случаи, третманот со периндоприл треба да се започне со пониска доза и дозата треба постепено да се зголемува.

Реноваскуларна хипертензија

Третманот на реноваскуларна хипертензија е реваскуларизација. Како и да е, инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим можат да бидат корисни за пациентите кај кои се појавила реноваскуларна хипертензија кои чекаат корективна операција или кога таквата операција не е можна.

Третманот со периндоприл/индапамид кај пациенти со позната или сомнителна стеноза на бубрежна артерија треба да се започне во болнички услови.

Стеноза на аортна или митрална валвула/хипертрофична кардиомиопатија

АКЕ инхибиторите треба да се користат со претпазливост кај пациенти со пречки во протокот на левата комора.

Кашлица

При употребата на инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим пријавена е појавата на сува кашлица. Таа се карактеризира со својата упорност и со нејзиното исчезнување при повлекување на третманот. Доколку дојде до овој симптом, треба да се земе предвид јатрогена етиологија. Ако сеуште се препорача претпоставување на инхибитор на ангиотензин



конвертирачкиот ензим, може да се земе предвид продолжување на третманот.

Интерстицијална белодробна болест

Пријавени се ретки случаи на интерстицијална болест на белите дробови при употребата на некои статини, особено при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.8). Симптомите може да вклучуваат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, намалување на телесна тежина и треска). Доколку постои сомнеж дека пациентот развил интерстицијална белодробна болест, статинската терапија треба да се прекине.

Хепатално нарушување

Ретко, АКЕ инхибиторите биле поврзани со синдром кој започнува со холестатска жолтица и напредува кон фулминантна хепатална некроза и (понекогаш) до смрт. Механизмот на овој синдром не е разбран. Пациентите кои примаат АКЕ инхибитори кои ќе развијат жолтица или нагласени покачувања на хепаталните ензими треба да ја прекинат терапијата со АКЕ инхибиторот и да бидат соодветно медицински следени (погледнете во точка 4.8).

Хепатална енцефалопатија

Кога е нарушена функцијата на црниот дроб, тијазидните диуретици и диуретиците сродни со тијазидите може да предизвикаат, особено во случај на нарушен баланс на електролити, хепатална енцефалопатија, која може да прогредира до хепатална кома. Доколку дојде до оваа појава администрацијата на диуретикот треба веднаш да се запре.

Ниво на натриум

Нивото на натриум треба да биде тестирано пред да се започне третманот со индапамид, и подоцна на редовни интервали. Било која терапија со диуретик може да предизвика хипонатремија, понекогаш со многу сериозни последици. Намалувањето на нивото на натриум може да биде асимптоматско на почетокот и затоа е неопходно редовно тестирање. Тестирањето треба да биде почесто кај постарите пациенти и кај пациентите со цироза (погледнете во точките 4.8 и 4.9).

Хипонатремијата со хиповолемијата може да бидат одговорни за дехидрација и ортостатска хипотензија. Истовремената загуба на хлоридни јони може да доведе до секундарна компензаторна метаболна алкалоза: инциденцата и степенот на ова несакано дејство се ниски.

Продолжување на QT интервалот

Субјектите со долг QT интервал исто така се изложени на ризик, без разлика дали потеклото е вродено или јатрогено. Хипокалемијата, исто како и брадикардијата, делува како фактор што го фаворизира почетокот на тешки аритмии, особено на torsades de pointes, што може да биде фатална.

Во сите случаи, потребно е почесто тестирање на нивото на калиум. Првото мерење на нивото на калиум во плазмата треба да се изврши во текот на првата недела по почетокот на лекувањето.

Ако се пронајде ниско ниво на калиум, тоа треба да се корегира.

Ниво на калциум

Тијазидните диуретици и диуретиците сродни со тијазидите може да го намалат уринираното излучување на калциум и да предизвикаат благо и привремено зголемување на нивото на калциум во плазмата. Значително зголемено ниво на калциум може да биде поврзано со недијагностициран хиперпаратироидизам. Во такви случаи, третманот треба да се запре, а потоа треба да се испита функцијата на паратироидната жлезда.

Урична киселина

Кај пациенти со хиперурикемија може да се зголеми ризикот од напади на гихт.

Постари лица

Пред почетокот на третманот треба да бидат тестирани бубрежната функција и нивото на



калиум. Првичната доза последователно се прилагодува според одговорот на крвниот притисок, особено во случаи на загуба на вода и електролити, со цел да се избегне ненадеен почеток на хипотензија.

Пациенти со позната атеросклероза

Ризик од хипотензија постои кај сите пациенти, но треба да се води посебна грижа кај пациенти со исхемична срцева болест или церебрална циркулаторна инсуфициенција, при што третманот со периндоприл треба да започне со ниска доза.

Дијабетични пациенти

Кај пациенти со дијабетес мелитус зависен од инсулин (спонтанa склоност кон зголемено ниво на калиум), третманот треба да започне под медицински надзор и со намалена почетна доза.

Во текот на првиот месец од третманот со АКЕ инхибитор треба внимателно да се следи нивото на гликемија кај дијабетични пациенти претходно третирани со перорални антидијабетични лекови или инсулин (погледнете во точка 4.5).

Некои докази сугерираат дека статините како класа го зголемуваат нивото на гликоза во крвта и кај некои пациенти, со висок ризик од појава на дијабетес, може да доведат до ниво на хипергликемија за која што е соодветна формална дијабетична нега. Сепак, овој ризик е поднослив во однос на користа од намалувањето на васкуларниот ризик со статините и затоа не треба да биде причина за запирање на статинската терапија. Пациентите кои се изложени на ризик (гликоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се следат клинички и биохемиски во согласност со националните препораки.

Во студијата ЈУПИТЕР, вкупната пријавена фреквенција на дијабетес мелитус била 2,8% за росувастатин и 2,3% за плацебо, најчесто кај пациенти со гликоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/L.

Гликоза во крвта

Следењето на гликозата во крвта кај дијабетични пациенти е многу важно, особено кога нивото на калиум е ниско.

Срцева слабост/тешка срцева инсуфициенција

Кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција (IV степен) третманот треба да се започне под медицински надзор и со намалена почетна доза. Третманот со бета-блокатори кај хипертензивни пациенти со коронарна инсуфициенција не треба да се запре: АКЕ инхибиторот треба да се додаде на терапијата со бета-блокаторот.

Етнички разлики

Како и со другите АКЕ инхибитори, периндоприл е очигледно помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај луѓето што и припаѓаат на црната раса отколку кај луѓето што не и припаѓаат на црната раса, можеби затоа што кај црната популација има повисока преваленца на низок ренин.

Фармакокинетските студии покажуваат зголемување на изложеноста на росувастатин кај азиските субјекти споредено со белата раса (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 5.2).

Операција/анестезија

Инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим може да предизвикаат хипотензија во случаи на анестезија, особено кога администрацијата на анестетик е агенс со потенцијал за предизвикување на хипотензија.

Затоа се препорачува третманот со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим со продолжено дејство, како што е периндоприл, доколку е можно да се прекине еден ден пред операцијата.

Спортисти



Спортистите треба да бидат свесни дека овој лек ја содржи активната супстанција индапамид што може да доведе до позитивни резултати на допинг тестовите.

Хороидна ефузија, акутна миопија и секундарен глауком со затворен агол

Сулфонамидните лекови или сулфонамидните деривати, можат да предизвикаат идиосинкратска реакција што доведува до хороидна ефузија со оштетување на визуелното поле, минлива миопија и акутен глауком со затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно настанување на намалената визуелна острина или болка во очите и вообичаено настануваат во период од неколку часови до неколку недели од започнување на терапијата. Нетретиран глауком со затворен агол може да доведе до трајно губење на видот. Примарниот третман е да се прекине внесот на лекот што е можно побрзо. Можеби ќе треба да се земат предвид навремени медицински или хируршки третмани доколку интраокуларниот притисок остане неконтролиран. Во факторите на ризик за развој на акутен глауком со затворен агол може да биде вклучена историја на алергија на сулфонамид или пеницилин.

Несакани дејства врз скелетните мускули

Несаканите дејства врз скелетните мускули, на пример мијалгија, миопатија и, ретко, рабдомиолиза, биле пријавени кај пациенти третирани со росувастатин при сите дози, а особено при дози > 20 mg. Пријавени се многу ретки случаи на рабдомиолиза со употреба на езетимиб во комбинација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Фармакодинамската интеракција не може да биде исклучена (погледнете во точка 4.5) и потребна е претпазливост при нивната комбинирана употреба. Како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, пријавената стапка во пост-маркетиншката употреба поврзана со росувастатин била повисока за дозата од 40 mg.

Кај некои случаи, статините се пријавени дека предизвикуваат *de novo* или ја влошуваат претходно постоечката состојба со мијастенија гравис или окуларна мијастенија (погледнете во точка 4.8). Лекот Роксипер треба да се прекине доколку се вложат симптомите. Пријавени се случаи на рекурентна доколку ист или друг статин повторно се администрира.

Мерење на креатин киназа

Креатин киназата (СК) не треба да се мери по напорно вежбање или во присуство на веродостојна алтернативна причина за зголемување на СК, што може да доведе до забуна во толкувањето на резултатот. Доколку нивото на СК е значително покачено на почетокот ($> 5 \times \text{ULN}$ (горна нормална граница), треба да се спроведе потврден тест во рок од 5-7 дена. Ако повторниот тест потврди почетни вредности на СК $> 5 \times \text{ULN}$, третманот не треба да се започнува.

Пред третманот со росувастатин

Росувастатин, како и другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, треба да се препишува со претпазливост кај пациенти со predisponирачки фактори за појава на миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- ренално нарушување;
- хипотироидизам;
- лична или семејна историја на наследни мускулни нарушувања;
- претходна историја на мускулна токсичност со друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат;
- злоупотреба на алкохол;
- возраст > 70 години;
- ситуации кога може да се појави зголемување на нивото во плазмата (погледнете во точките 4.2, 4.5 и 5.2);
- истовремена употреба на фибрати.

Кај овие пациенти треба да се земе предвид ризикот од третманот во однос на можната корист и се препорачува клиничко следење. Ако нивото на СК е значително покачено на почетокот ($>$



5xULN), не треба да се започнува со третманот.

Додека се лекуваат

Од пациентите треба да се побара веднаш да пријават појава на необјаслива болка, слабост или грчеви во мускулите, особено ако се поврзани со малаксаност или треска. Кај овие пациенти треба да се измерат нивоата на СК. Терапијата треба да се прекине ако нивото на СК е значително зголемено ($> 5xULN$) или ако мускулните симптоми се тешки и предизвикуваат секојдневна непријатност (дури и ако нивото на СК е $\leq 5xULN$). Ако симптомите се повлечат и нивото на СК се врати во нормала, треба да се земе предвид повторното воведување на росувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктаза со најниска доза и со блиско следење. Рутинското следење на нивото на СК кај асимптоматски пациенти не е потребно. Има многу ретки извештаи за имуно-посредувана некротизирачка миопатија (IMNM) за време на или после третманот со статини, вклучувајќи го и росувастатин. IMNM клинички се карактеризира со проксимална мускулна слабост и покачено ниво на серумска креатин киназа, кои опстојуваат и покрај прекинувањето на статинската терапија.

Во клиничките испитувања нема докази за зголемени несакани дејства на скелетните мускули кај малиот број пациенти дозирани со росувастатин и истовремена терапија. Сепак, забележано е зголемување на инциденцата на миозитис и миопатија кај пациенти кои примаат други инхибитори на HMG-CoA редуктаза заедно со деривати на фибрична киселина, вклучувајќи гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални лекови, инхибитори на протеаза и макролидни антибиотици. Гемфиброзил го зголемува ризикот од миопатија кога се дава истовремено со некои инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Затоа, комбинацијата на росувастатин и гемфиброзил не се препорачува. Придобивката од понатамошните промени во нивото на липидите со комбинираната употреба на росувастатин со фибрати или ниацин треба внимателно да се разгледа во однос на потенцијалните ризици од ваквите комбинации. Дозите од 30 mg и 40 mg росувастатин се контраиндицирани за истовремена употреба со фибрати (погледнете во точките 4.5 и 4.8.).

Росувастатин не треба да се користи кај ниеден пациент со сериозна, акутна состојба што укажува на миопатија или што предиспонира развој на ренална инсуфициенција што потекнува од рабдомиолиза (на пр. сепса, хипотензија, голема операција, траума, тешки метаболни, ендокрини и електролитни нарушувања или неконтролирани напади)

Лекот Роксипер не смее да се коадминистрира со системски формулации на фузидна киселина или во рок од 7 дена од прекилот на третманот со фузидна киселина. Кај пациенти каде што употребата на системска фузидна киселина се смета за неопходна, третманот со статинот треба да се прекине додека трае третманот со фузидна киселина. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучително и некои смртни случаи) кај пациенти кои примале комбинација на фузидна киселина и статини (погледнете во точка 4.5). Пациентот треба да се советува веднаш да побара лекарска помош доколку доживее било какви симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Терапијата со статинот може повторно да се воведо седум дена по последната доза на фузидна киселина.

Во исклучителни околности, кога е потребна пролонгирана употреба на системска фузидна киселина, на пример, за третман на тешки инфекции, потребата од коадминистрација на лекот Роксипер и фузидна киселина треба да се разгледа за секој поединечен случај и да се дава под близок медицински надзор.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција). Затоа, двојната блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе

исклучиво под специјалистички надзор и треба да биде проследена со често следење на реналната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Инхибитори на протеаза

Зголемена системска изложеност на росувастатин била забележана кај пациенти кои истовремено примале росувастатин со различни инхибитори на протеаза во комбинација со ритонавир. Треба да се земат предвид намалувањето на липидите со употребата на росувастатин кај пациенти со ХИВ кои примаат инхибитори на протеаза и потенцијалот за зголемени концентрации на росувастатин во плазмата при започнување и зголемување на дозите на росувастатин кај пациенти третирани со инхибитори на протеаза. Истовремената употреба со инхибитори на протеаза не се препорачува, освен ако не се прилагоди дозата на росувастатин (погледнете во точките 4.2 и 4.5).

Сериозни несакани реакции на кожата

Сериозни несакани реакции на кожата вклучително Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и реакции на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), кои може да бидат животозагрозувачки или фатални, се пријавени при употреба на росувастатин. За времен на препишување на лекот, пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите за сериозните несакани реакции на кожата и потребно е внимателно да се следат. Доколку знаците и симптомите сугерираат на појава на овие реакции, терапијата со лекот Роксипер треба веднаш да се прекине и потребно е да се смета на воведување на алтернативна терапија. Доколку кај пациентот се појават сериозни реакции како што се SJS или DRESS при употребата со лекот Роксипер, терапијата со лекот Роксипер никогаш не смее повторно да се започнува кај овој пациент.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Интеракции поврзани со периндоприл и индапамид

Истовремената употреба не се препорачува:

Литиум: За време на истовремената администрација на литиум со АКЕ инхибитори, била пријавена појава на реверзибилни зголемувања на серумските концентрации на литиум и токсичност. Не се препорачува употреба на периндоприл во комбинација со индапамид и литиум, но доколку комбинацијата се покаже за неопходна, треба да се изврши внимателно следење на нивоата на литиум во серумот (погледнете во точка 4.4).

Истовремена употреба за која е потребна посебна грижа:

Баклофен: Потенцирање на антихипертензивното дејство. Следење на крвниот притисок и бубрежната функција, и прилагодување на дозата на антихипертензивот доколку е потребно.

Нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ) (вклучувајќи ацетилсалицилна киселина $\geq 3\text{g/на ден}$):

Кога АКЕ инхибиторите се администрираат истовремено со нестероидни противвоспалителни лекови (т.е. ацетилсалицилна киселина при противвоспалителни режими на дозирање, инхибитори на COX-2 и неселективни НСАИЛ), може да дојде до слабеење на антихипертензивното дејство. Истовремената употреба на АКЕ инхибитори и НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик од влошување на бубрежната функција, вклучувајќи и можна акутна ренална инсуфициенција и зголемување на серумскиот калиум, особено кај пациенти со лоша претходно постоечка бубрежна функција. Комбинацијата треба да се администрира со претпазливост, особено кај постарите лица. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се води сметка за следењето на реналната функција по започнувањето на истовремената терапија и подоцна на периодични интервали.



Истовремена употреба за која е потребна одредена грижа:

Антидепресиви слични на имипрамин (трициклични антидепресиви), невролептици: Зголемено антихипертензивно дејство и зголемен ризик од ортостатска хипотензија (адитивно дејство).

Интеракции поврзани со периндоприл

Клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-системот (РААС) преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен била поврзана со зголемена фреквенција на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција) во однос на употребата на само еден лек со дејство на РААС (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1)

Лекови кои предизвикуваат хиперкалемија

Иако нивото на калиум во серумот вообичаено останува во нормалните граници, хиперкалиемија може да настане кај некои пациенти кои се на терапија со лекот Роксипер. Некои лекови или терапевтски класи може да ја зголемат појавата на хиперкалемија: алискирен, калиумови соли, диуретици што штедат калиум, (на пример спиронолактон, триамтерен или амилорид), АКЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСАИЛ, хепарини, имunosупресивни лекови како што се циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), затоа што триметоприм е познато дека делува како диуретик кој штеди калиум како што е амилорид. Комбинацијата на овие лекови го зголемува ризикот од појава на хиперкалемија. Затоа, не се препорачува употреба на комбинацијата на лекот Роксипер со горе споменатите лекови. Доколку истовремена употреба е индицирана, треба да се употребува со претпазливост и со внимателно следење на нивото на калиум во серумот.

Истовремена употреба што е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3):

Алискирен: Кај дијабетични пациенти или пациенти со нарушена бубрежна функција, се зголемува ризикот од хиперкалемија, влошување на бубрежната функција и кардиоваскуларен морбидитет и морталитет.

Екстракорпорални третмани: Екстракорпорални третмани што доведуваат до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини, како што се дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок флуks (на пр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини со ниска густина со декстран сулфат заради зголемен ризик од сериозни анафилактични реакции (погледнете во точка 4.3) Доколку е потребен таков третман, треба да се земе предвид употребата на различен тип на мембрана за дијализа или различна класа на антихипертензивни лекови.

Сакубитрил/валсартан

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана затоа што таа го зголемува ризикот од појава на ангиоедем (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Истовремената употреба не се препорачува:

Алискирен: Кај пациенти кои не се дијабетични или со нарушена бубрежна функција, ризикот од хиперкалемија, влошување на бубрежната функција и кардиоваскуларен морбидитет и морталитет е зголемен (погледнете во точка 4.4).

Истовремена терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин рецепторите: Во литературата е објавено дека кај пациенти со утврдена атеросклеротична болест, срцева слабост



или со дијабетес со оштетување на крајните органи, истовремената терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин рецепторите била поврзана со зголемена фреквенција на хипотензија, синкопа, хиперкалемија и влошување на бубрежната функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција) во споредба со употребата на само еден лек со дејство на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Двојната блокада (на пр. со комбинирање на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен антагонист) треба да биде ограничена на индивидуално дефинирани случаи и да се спроведува со внимателно следење на бубрежната функција, нивоата на калиум и крвниот притисок (погледнете во точка 4.4).

Естрамустин: Ризик од зголемена стапка на несакани дејства како што е ангионевротски едем (ангиоедем).

Диуретици што штедат калиум (на пример триамтерен, амилорид...), калиумовисоли : Хиперкалемија (потенцијално смртоносна), особено во корелација со ренално нарушување (адитивни дејства на хиперкалемија). комбинацијата на периндоприл со горенаведените лекови не се препорачува. Ако сепак е индицирана истовремена употреба, тие треба да се користат со претпазливост и со често следење на серумскиот калиум. За употреба на спиронолактон при срцева слабост, погледнете во точка “Истовремена употреба за која е потребна посебна грижа”.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол): Пациентите кои се на истовремена терапија со ко-тримиксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да бидат изложени на зголемен ризик од хиперкалемија (погледнете во точка 4.4).

Истовремена употреба за која е потребна посебна грижа:

Антидијабетичните лекови (инсулин, перорални хипогликемични лекови: Епидемиолошките студии сугерираат дека истовремената администрација на АКЕ инхибитори и антидијабетични лекови (инсулини, перорални хипогликемични лекови) може да доведе до зголемен ефект на намалување на гликозата во крвта со ризик од појава на хипогликемија. Овој феномен има поголема веројатност да се појави во текот на првите недели на комбинирана терапија и кај пациенти со ренално нарушување

Диуретици што не штедат калиум: Пациентите на диуретици, а особено оние кои имаат загуба на волумен и/или соли, може да доживеат прекумерно намалување на крвниот притисок по започнувањето на терапијата со АКЕ инхибитор. Можноста за хипотензивни дејства може да се намали со прекин на третманот со диуретикот, со зголемување на волуменот или со внес на соли пред започнување на терапијата со ниски и прогресивни дози на периндоприл.

При артериска хипертензија, кога претходната диуретична терапија може да доведе до загуба на соли/волумен, мора да се прекине диуретикот пред да се започне терапијата со АКЕ инхибиторот, во кој случај диуретикот што не штети калиум потоа може повторно да се администрира, или пак мора повторно да се започне терапијата со АКЕ инхибиторот со ниски дози кои постепено треба да се зголемуваат.

При конгестивна срцева слабост третирана со диуретик, АКЕ инхибиторот треба да се започне со многу мала доза, евентуално по намалувањето на дозата на придружниот диуретик што не штети калиум.

Во сите случаи, бубрежната функција (ниво на креатинин) мора да се следи во текот на првите неколку недели на инхибиторната АКЕ терапија.

Диуретици што штедат калиум (еплеренон, спиронолактон): Со еплеренон или спиронолактон при дози помеѓу 12,5 mg до 50 mg на ден и со ниски дози на АКЕ инхибитори: Во третманот на срцева слабост од класа II-IV (NYHA) со ејекциона фракција < 40%, и претходно третирани со АКЕ инхибитори и диуретици на хенлеова петелка, постои ризик од појава на хиперкалемија, што може да биде смртоносна, особено во случај на непочитување на препораките за препишување на оваа комбинација. Пред да започнете со комбинацијата, потврдете дека не постои хиперкалемија и ренално нарушување. Се препорачува внимателно следење на калемијата и креатининемията еднаш неделно на почетокот во првиот месец од

третманот и на секој месец потоа.

Рацекадотрил: За АКЕ инхибиторите (на пр. периндоприл) е познато дека предизвикуваат ангиоедем. Овој ризик може да се зголеми кога се користат истовремено со рацекадотрил (лек кој се користи против акутна дијареја).

mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус): Пациентите кои користат истовремена терапија со mTOR инхибитори, можат да бидат изложени на зголемен ризик од појава на ангиоедем (погледнете во точка 4.4).

Истовремена употреба за која е потребна одредена грижа:

Антихипертензивни лекови и вазодилататори: Истовремената употреба на овие лекови може да ги зголеми хипотензивните дејства на периндоприл. Истовремената употреба со нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може дополнително да го намали крвниот притисок.

Алопуринол, цитостатици или имunosупресивни лекови, кортикостероиди (системска употреба) или прокаинамид: Истовремена администрација на овие лекови со АКЕ инхибитори може да доведе до зголемен ризик од појава на леукопенија (погледнете во точка 4.4).

Лекови за анестезија: АКЕ инхибиторите може да ги засилат хипотензивните дејства на одредени лекови за анестезија (погледнете во точка 4.4).

Злато: Нитритоидни реакции (симптомите вклучуваат поцрвенување на лицето, гадење, повраќање и хипотензија) ретко биле пријавени кај пациенти на терапија со злато за инјектирање (натриум ауротиомалат) и истовремена терапија со АКЕ инхибитор, вклучувајќи го и периндоприл.

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин): Зголемен ризик од ангиоедем, како резултат на намалената активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) од страна на глиптините, кај пациенти кои се третирани со АКЕ инхибитор.

Симпатомиметици: Симпатомиметиците може да ги намалат антихипертензивните дејства на АКЕ инхибиторите.

Циклоспорин: За време на истовремената употреба на АКЕ инхибитори со циклоспорин може да дојде до појава на хиперкалемија. Се препорачува следење на серумскиот калиум.

Хепарин: За време на истовремената употреба на АКЕ инхибитори со хепарин може да дојде до појава на хиперкалемија. Се препорачува следење на серумскиот калиум.

Интеракции поврзани со индапамид

Истовремена употреба за која е потребна посебна грижа:

Лекови што предизвикуваат Torsades de pointes: Поради ризикот од хипокалемија, индапамид треба да се администрира со претпазливост кога се дава со лекови кои предизвикале Torsades de pointes, како што се но не лимитирано на: антиаритмици од класа Ia (на пример квинидин, хидроквинидин, дисопирамид); антиаритмици од класа III (на пример амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); некои антипсихотици: фенотиазин (на пример хлорпромазин, цијамемазин, левомепромазин, тiorидазин, трифлусперазин), бензамиди (на пример амисулпид, сулпирид, султоприд, тиаприл), бутирофенони (на пример дроперидол, халоперидол), други невротептици (на пример пимозид); други супстанции (на

примербепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин. Превенција на ниски нивоа на калиум и нивна корекција доколку е потребно: следење на QT интервалот.

Лекови за намалување на калиум амфотерицин Б (IV рута), системски гликокортикоиди и минералокортикоиди (системска рута), тетракосактид, стимулативни лаксативи: Зголемен ризик од ниско ниво на калиум (адитивно дејство). Следење на нивото на калиум и негова корекција доколку е потребно; особено внимание е потребно во случаи на третман со срцеви гликозиди. Треба да се користат нестимулативни лаксативи.

Препарати на дигиталис: Хипокалемија и/или хипомагнезмија предиспонирачки на токсични дејства на дигиталис. Препорачливо е следење на нивото на калиум во плазмата, магнезиум и ЕКГ и, доколку е неопходно, прилагодување на терапијата.

Алопуринол: истовремена употреба со индапамид може да ја зголеми инциденцата за појава на хиперсензитивни реакции на алопуринол.

Истовремена употреба за која е потребна одредена грижа:

Диуретици кои штедат калиум (амилорид, спиронолактон, триамтерен): Додека рационалните комбинации се корисни кај некои пациенти, сепак може да дојде до појава на хипокалемија или хиперкалемија (особено кај пациенти со ренална слабост или дијабетес). Нивото на калиум во плазмата и ЕКГ треба да се следат и доколку е неопходно, терапијата треба да се ревидира.

Метформин: Млечна ацидоза како резултат на метформин предизвикана од можна функционална ренална инсуфициенција поврзана со диуретици, а особено со диуретици на хенлеева петелка. Немојте да користите метформин кога нивото на креатинин во плазмата е поголемо од 15 mg/l (135 micromol/l) кај мажи и 12 mg/l (110 micromol/l) кај жени.

Јодиран контрастен медиум: Во случаи на дехидрација предизвикана од диуретици, постои зголемен ризик од појава на акутна ренална инсуфициенција, особено кога се користат високи дози на јодиран контрастен медиум. Треба да се изврши рехидратацијата пред да се администрира јодираното соединение.

Калциум (соли): Ризик од зголемено ниво на калциум заради намалена елиминација на калциум преку урината.

Циклоспорин, такролимус: Ризик од зголемено ниво на креатинин без промена во циркулирачките нивоа на циклоспорин, дури и кога нема загуба на соли и вода.

Кортикостероиди, тетракосактид (системски пат) : Намалување на антихипертензивно дејство (задршка на соли и вода заради кортикостероидите).

Интеракции поврзани со росувастатин

Ефект на коадминистрираните лекови врз росувастатин

Инхибитори на транспортни протеини: Росувастатин е супстрат за одредени транспортни протеини, вклучувајќи ги и транспортерот на хепатално преземање OATP4B и ефлуксниот транспортер BCRP. Истовремената администрација на росувастатин со лекови кои се инхибитори на овие транспортни протеини, може да доведе до зголемена концентрација на росувастатин во плазмата и до зголемен ризик од појава на миопатија (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.5, Табела 1).



Циклоспорин: За време на истовремената терапија со росувастатин и циклоспорин, вредностите на AUC на росувастатин биле во просек за 7 пати повисоки од вредностите забележани кај здрави волонтери (погледнете во Табела 1). Росувастатин е контраиндициран кај пациенти кои се на истовремена терапија со циклоспорин (погледнете во точка 4.3). Истовремената администрација не влијае на плазматските концентрации на циклоспорин.

Инхибитори на протеаза: Иако точниот механизам на интеракција не е познат, истовремената употреба на инхибитори на протеаза може значително да ја зголеми изложеноста на росувастатин (погледнете во Табела 1). На пример, во една фармакокинетска студија, коадминистрацијата на 10 mg росувастатин и лек што е комбинација на два инхибитори на протеаза (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) кај здрави волонтери било поврзано со приближно трикратно и седумкратно зголемување на AUC и C_{max} на росувастатин во стабилна состојба, соодветно. Истовремената употреба на росувастатин и некои комбинации на инхибитори на протеаза може да се земе предвид по внимателно разгледување на прилагодувањата на дозата на росувастатин врз основа на очекуваното зголемување на изложеноста на росувастатин (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.5, Табела 1).

Гемфиброзил и други лекови за намалување на липидите: Истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил довела до двојно зголемување на C_{max} и AUC на росувастатин (погледнете во точка 4.4).

Врз основа на податоците од посебните студии за интеракција, не се очекува релевантна фармакокинетска интеракција со фенофибрат, но може да се појави фармакодинамска интеракција. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и дози за намалување на липидите (> или еднакви на 1g/ден) на ниацин (никотинска киселина) го зголемуваат ризикот од појава на миопатија кога се даваат истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза, веројатно затоа што можат да доведат до миопатија кога се даваат поединечно. Дозите од 30 и 40 mg се контраиндицирани за истовремена употреба со фибрати (погледнете во точка 4.4). Овие пациенти исто така треба да го започнат третманот со доза од 5 mg.

Езетимиб: Истовремената употреба на 10 mg росувастатин и 10 mg езетимиб резултирала со зголемување од 1,2 пати на AUC на росувастатин кај хиперхолестеролемични пациенти (Табела 1). Сепак, фармакодинамската интеракција во однос на негативните дејства помеѓу росувастатин и езетимиб не може да биде исклучена (погледнете во точка 4.4).

Антацид: Истовремено дозирање на росувастатин со антациден раствор што содржи алуминиум и магнезиум хидроксид довело до намалување на концентрацијата на росувастатин во плазмата од приближно 50%. Овој ефект бил ублажен кога антацидот бил администриран 2 часа по росувастатин. Клиничкото значење на оваа интеракција не е проучено.

Еритромицин: Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин довела до 20% намалување на AUC и 30% намалување на C_{max} на росувастатин. Оваа интеракција може да биде предизвикана од зголемувањето на подвижноста на цревата предизвикано од еритромицин.

Ензими на цитохром P450: Резултатите од *in vitro* и *in vivo* студиите покажуваат дека росувастатин не е ниту инхибитор, ниту индуктор на изоензимите на цитохром P450. Покрај тоа, росувастатин е слаб супстрат за овие изоензими. Затоа, не се очекуваат интеракции со лекови што се метаболизираат со посредство на цитохром P450. Не се забележани клинички значајни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор: Тикагрелор може да делува на реналното излучување на росувастатин, на тој начин да го зголеми ризикот за акумулација на росувастатин. Иако точниот механизам не е познат, во некои случаи, истовремена употреба на тикагрелор и росувастатин доведува до намалена ренална функција, зголемено ниво на ЦРК и рабдомиолиза.



Интеракции за кои е потребно прилагодување на дозата на росувастатин (погледнете исто така во Табела 1): Кога е потребно да се коадминистрира росувастатин со други лекови, за кои е познато дека ја зголемуваат изложеноста на росувастатин, дозите на росувастатин треба да се прилагодат. Започнете со доза на росувастатин од 5 mg еднаш дневно ако се очекува зголемување на изложеноста (AUC) од приближно 2 пати или повеќе. Максималната дневна доза на росувастатин треба да се прилагоди така што очекуваната изложеност на росувастатин не би ја надминувала изложеноста на дневна доза на росувастатин од 40 mg земена без останати лекови што предизвикуваат интеракција, на пример, доза од 20 mg росувастатин со гемфиброзил (зголемување од 1,9 пати) и доза од 10 mg росувастатин со комбинацијата атазанавир/ритонавир (зголемување од 3,1 пати).

Доколку се забележи дека лекот го зголемува AUC на росувастатин помалку од 2 пати, почетната доза не треба да се намали но потребна е претпазливост доколку дозата на росувастатин надмине 20 mg.

Табела 1. Ефекти на коадминистрирани лекови врз изложеноста на росувастатин (AUC; почнувајќи од најизразените) врз основа на објавените клинички испитувања

2-пати или поголемо од 2-пати зголемување на росувастатин		
Режим на дозирање поврзан со интеракции	Режим на дозирање за росувастатин	Промена на AUC* за росувастатин
софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) еднаш на ден во период од 15 дена	10 mg единечна доза	7.4-пати ↑
циклоспорин 75 mg BID до 200 mg BID, 6 месеци	10 mg OD, 10 дена	7.1- пати ↑
даролутамид 600 mg BID, 5 дена	5 mg, единечна доза	5.2- пати ↑
регорафениб 160 mg, OD, 14 дена	5 mg единечна доза	3.8- пати ↑
атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дена	10 mg, единечна доза	3.1- пати ↑
велпатасвир 100 mg OD	10 mg, единечна доза	2.7- пати ↑
омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg OD/ дасабувир 400 mg BID, 14 дена	5 mg, единечна доза	2.6- пати ↑
гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg OD, 11 дена	10 mg, единечна доза	2.3- пати ↑
глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена	5 mg OD, 7 дена	2.2- пати ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дена	20 mg OD, 7 дена	2.1- пати ↑
клопидогрел 300 mg ударна доза, проследена со 75 mg на 24 часа	20 mg, единечна доза	2- пати ↑
гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	80 mg, единечна доза	1.9- пати ↑
Помалку од 2-пати зголемување на AUC на росувастатин		
Режим на дозирање поврзан со интеракции	Режим на дозирање за росувастатин	Промена на AUC* за росувастатин
елтромбопаг 75 mg OD, 5 дена	10 mg, единечна доза	1.6- пати ↑
дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дена	10 mg OD, 7 дена	1.5- пати ↑
типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дена	10 mg, единечна доза	1.4- пати ↑
дренадарон 400 mg BID	Не е достапно	1.4- пати ↑
итраконазол 200 mg OD, 5 дена	10 mg, единечна доза	1.4- пати ↑**



2-пати или поголемо од 2-пати зголемување на росувастатин		
Режим на дозирање поврзан со интеракции	Режим на дозирање за росувастатин	Промена на AUC* за росувастатин
езетимиб 10 mg OD, 14 дена	10 mg, OD, 14 дена	1.2- пати ↑**
Намалување на AUC на росувастатин		
Режим на дозирање поврзан со интеракции	Режим на дозирање за росувастатин	Промена на AUC* за росувастатин
еритромицин 500 mg QID, 7 дена	80 mg, единечна доза	20% ↓
баикалин 50 mg TID, 14 дена	20 mg, единечна доза	47% ↓

*Податоците дадени како x-пати премена претставува едноставен сооднос помеѓу ко-администрацијата и поединечна администрација на росувастатин. Податоците дадени како % на промена претставуваат % на разлика во однос само на росувастатин.

Зголемувањето е наведено како “↑”, без промена како “↔”, намалување како “↓”.

**Неколку студии за интеракција се спроведени за различни режими на дозирање за росувастатин, табелата ги прикажува најзначајните соодноси

AUC = површина под кривата; OD = еднаш дневно; BID = два пати дневно; TID = три пати дневно; QID = четири пати дневно

Следните лекови/комбинации немаа клинички значајно дејство на AUC односот на росувастатин со коадминистрација: Алеглитазвир 0,3 mg 7 дена дозирање; Фенофибрат 67 mg 7 дена TID дозирање; Флуконазол 200mg 11 дена OD дозирање; Фосампревир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дена

BID дозирање; Кетоконазол 200 mg 7 дена BID дозирање; Рифампин 450 mg 7 дена OD дозирање; Силимарин 140 mg 5 дена TID дозирање.

Ефект на росувастатин врз коадминистрираните лекови

Антагонисти на витамин К: Како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, започнувањето на третманот или зголемувањето на дозата на росувастатин кај пациенти третирани истовремено со антагонисти на витамин К (на пр. варфарин или друг кумарински антикоагуланс) може да доведе до зголемување на меѓународниот нормализиран однос (INR). Прекин или намалување на дозата на росувастатин може да резултира со намалување на INR. Во такви ситуации, пожелно е соодветно следење на INR.

Перорални контрацептиви/хормонска заменска терапија (HRT): Истовремената употреба на росувастатин и перорални контрацептиви довела до зголемување на AUC на етинил естрадиол и на норгестрел од 26% и 34%, соодветно. Овие зголемени нивоа во плазмата треба да се земат во предвид при избор на дози на оралните контрацептиви. Нема достапни фармакокинетски податоци кај поединци кои истовремена земаат росувастатин и HRT и затоа не може да се исклучи сличен ефект. Сепак, комбинацијата била екстензивно користена кај жени во клиничките испитувања и била добро толерирана.

Други лекови:

Дигоксин: Врз основа на податоците од посебните студии за интеракција, не се очекува клинички значајна интеракција со дигоксин.

Фузидична киселина: Ризикот од миопатија, вклучувајќи рабдомиолиза, може да се зголеми при истовремена администрација на системска фузидна киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (без оглед дали е тоа фармакодинамски или фармакокинетски, или се должи на двата вида на интеракции) сè уште не е познат. Постојат извештаи за појава на рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациенти кои ја примале оваа комбинација. Доколку е неопходен третман со системска фузидна киселина, третманот со росувастатин треба да се прекине додека трае третманот со фузидна киселина. Погледнете во точка исто така 4.4.



Педијатриска популација

Не е познат степенот на интеракции кај педијатриската популација.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Лекот Роксипер е контраиндициран за време на бременоста и доењето.

Бременост

Употребата на АКЕ инхибитори не се препорачува во текот на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на АКЕ инхибитори е контраиндицирана во текот на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност по изложеност на АКЕ инхибитори во текот на првиот триместар од бременоста не се убедливи; Сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Освен ако продолжената терапија со АКЕ инхибитор не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни третмани кои имаат воспоставен безбедносен профил за употреба во текот на бременоста.

Кога се дијагностицира бременоста, третманот со АКЕ инхибитори треба веднаш да се запре и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија.

За изложеноста на терапија со АКЕ инхибитори во текот на вториот и третиот триместар се знае дека предизвикува човечка фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3.). Доколку дојде до изложеност на АКЕ инхибитор од вториот триместар на бременоста па натаму, се препорачува ехо проверка на бубрежната функција и черепот. Доенчињата чии мајки земале АКЕ инхибитори, треба внимателно да се следат за појавата на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Постои само ограничена количина на податоци (помалку од 300 исходи на бременост) за употребата на индапамид кај бремени жени. Продолжената изложеност на тијазиди во текот на третиот триместар од бременоста може да го намали плазматскиот волумен на мајката, како и утеро-плацентарниот проток на крв, што може да предизвика фето-плацентарна исхемија и ретардација на растот. Студиите кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (погледнете во точка 5.3). Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегне употребата на индапамид за време на бременоста.

Жените кои имаат потенцијал за раѓање треба да користат соодветни мерки за контрацепција. Затоа што холестеролот и другите производи од биосинтезата на холестеролот се неопходни за развој на фетусот, потенцијалниот ризик од инхибиција на HMG-CoA редуктаза ја надминува користа од третманот за време на бременоста. Студиите кај животни даваат ограничени докази за репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Ако пациентот забременеи за време на употребата на овој лек, третманот треба веднаш да се прекине.

Доење

Лекот Роксипер е контраиндициран за време на доењето.

Поради тоа што не се достапни информации за употребата на периндоприл за време на доењето, не се препорачува користење на периндоприл и се претпочитаат алтернативни третмани со подобро воспоставени безбедносни профили за време на доењето, особено за време



на доење на новороденче или на предвремено родено новороденче.

Нема доволно информации за екскрецијата на индапамид/метаболитите во мајчиното млеко. Може да се појави преосетливост на лекот - дериват на сулфонамид и хипокалемија. Ризикот за новороденчињата/доенчињата не може да се исклучи. Индапамид е тесно поврзан со тијазидните диуретици кои биле асоцирани во текот на доењето со намалување или дури и сузбивање на производството на млеко. Не се препорачува употреба на индапамид за време на доење.

Росувастатин се излучува во млекото на стаорци. Нема податоци во врска со екскрецијата во млекото кај луѓето (погледнете во точка 4.3).

Плодност

Периндоприл и индапамид

Студиите за репродуктивна токсичност не покажале никаков ефект врз плодноста кај стаорците мажјаци и женки (погледнете во точка 5.3). Не се очекуваат ефекти врз плодноста на луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Роксипер нема влијание врз способноста за возење и за ракување со машини, но кај некои пациенти може да се појават поединечни реакции поврзани со нискиот крвен притисок, особено на почетокот на третманот или во комбинација со друг антихипертензивен лек.

Не се спроведени студии за утврдување на влијанието на росувастатин врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, врз основа на неговите фармакодинамски својства, за росувастатин е малку веројатно дека може да и влијае на оваа способност. При возење возила или ракување со машини, треба да се земе предвид дека за време на терапијата може да дојде до појава на вртоглавица.

Како резултат на тоа, способноста за возење или за ракување со машини може да биде нарушена.

4.8 Несакани дејства

а. Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани дејства што се забележани се:

- со периндоприл: вртоглавица, главоболка, парестезија, дисгезија, оштетување на видот, вертиго, тинитус, хипотензија, кашлица, диспнеа, болки во stomакот, запек, диспепсија, дијареја, гадење, повраќање, пруритус, исип, спазми во мускулите и астенија.
- со индапамид: хипокалемија, хиперсензитивни реакции, главно дерматолошки, кај лица со предиспозиција за алергиски и астматични реакции и макуло-папиларни исипи.

б. Табеларен список на несакани дејства

Следниве несакани дејства може да се забележат за време на третманот и тие се класифицирани според следната фреквенција:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци).



МедДРА	Несакани дејства	Фреквенција
--------	------------------	-------------

Класа на системи на органи		Периндоприл	Индапамид	Росувастатин
Инфекции и инфестации	Ринитис	Многу ретки	-	-
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Еозинофилија	Помалку чести *	-	-
	Агранулоцитоза (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки	-
	Апластична анемија	-	Многу ретки	-
	Панцитопенија	Многу ретки	-	-
	Леукопенија	Многу ретки	Многу ретки	-
	Неутропенија (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Хемолитична анемија	Многу ретки	Многу ретки	-
	Тромбоцитопенија (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки	Ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	Преосетливост (реакции, главно дерматолошки, кај лица со predisposition за алергиски и астматични реакции)	-	Чести	Ретки
Ендокрини нарушувања	Дијабетес мелитус ¹	-	-	Чести
	Синдром на несоодветно лачење на антидиуретичен хормон (SIADH)	Ретки	-	-
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија (погледнете во точките 4.4 и 4.5)	Помалку чести *	-	-
	Хиперкалемија, реверзибилна при прекин на терапија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести *	-	-
	Хипонатремија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести *	Помалку чести	-
	Хиперкалцемија	-	Многу ретки	-
	Хипокалемија (погледнете во точка 4.4)	-	Чести	-
	Хипохлоремија	-	Ретки	-
	Хипомагнеземија	-	Ретки	-
Психијатриски нарушувања	Промени во расположението	Помалку чести	-	-
	Нарушување на сонот	Помалку чести	-	Непознати
	Конфузија	Многу ретки	-	-
	Депресија	-	Помалку чести	Непознати
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица	Чести	-	Чести
	Главоболка	Чести	Ретки	Чести
	Парестезија	Чести	Ретки	-
	Дисгезија	Чести	-	-

	Сомноленција	Помалку чести *	-	-
	Синкопа	Помалку чести *	Непознаи	-
	Периферна невропатија	-	-	Непознати
	Полиневропатија	-	-	Многу ретки
	Губење на меморијата	-	-	Многу ретки
	Мозочен удар што може да се должи на прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Можност за појава на хепатална енцефалопатија во случај на хепатална инсуфициенција (погледнете во точките 4.3 и 4.4)	-	Непознати	-
	Мијастенија гравис	-	-	Непознати
Нарушувања на очите	Оштетување на видот	Чести	Непознати	-
	Миопија (погледнете во точка 4.4)	-	Непознати	-
	Заматен вид	-	Непознати	-
	Хороидна ефузија	-	Непознати	-
	Акутен глауком од затворен агол	-	Непознати	-
	Окуларна мијастенија	-	-	Непознати
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	Вертиго	Чести	Ретки	-
	Тинитус	Чести	-	-
Кардијални нарушувања	Палпитации	Помалку чести *	-	-
	Тахикардија	Помалку чести *	-	-
	Ангина пекторис (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија, атријална фибрилација)	Многу ретки	Многу ретки	-
	Миокарден инфаркт евентуално што се должи на прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Torsade de pointes (потенцијално фатална) (погледнете во точките 4.3 и 4.4)	-	Непознати	-



	4.4 и 4.5)			
Васкуларни нарушувања	Хипотензија (и дејства поврзани со хипотензија) (погледнете во точка 4.4)	Чести	Многу ретки	-
	Васкулитис	Помалку чести *	-	-
	Црвенило	Ретки	-	-
	Феноменот на Рејно (Raynaud)	Непознати	-	-
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица (погледнете во точка 4.4)	Чести	-	Непознати
	Диспнеа	Чести	-	Непознати
	Бронхоспазам	Помалку чести	-	-
	Еозинофилна пневмонија	Многу ретки	-	-
Гастроинтестинални нарушувања	Стомачна болка	Чести	-	Чести
	Запек	Чести	Ретки	Чести
	Дијареја	Чести	-	Непознати
	Диспепсија	Чести	-	-
	Гадење	Чести	Ретки	Чести
	Повраќање	Чести	Помалку чести	-
	Сува уста	Помалку чести	Ретки	-
	Панкреатитис	Многу ретки	Многу ретки	Ретки
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатитис (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Непознати	Многу ретки
	Абнормална хепатална функција	-	Многу ретки	
	Жолтица	-	-	Многу ретки
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Пруритус	Чести	-	Помалку чести
	Исип	Чести	-	Помалку чести
	Макулопапуларен осип	-	Чести	-
	Уртикарија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести	Многу ретки	Помалку чести
	Ангиедем (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести	Многу ретки	-
	Пурпура	-	Помалку чести	-
	Хиперхидроза	Помалку чести	-	-
	Реакција на фотосензитивност	Помалку чести *	Непознати	-
	Пемфигоид	Помалку чести *	-	-
	Влошување на псоријаза	Ретки *	-	-
	Еритема мултиформе	Многу ретки	-	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Многу ретки	-
	Стивенс-Джонсонов синдром	-	Многу ретки	Непознати
	Реакции на лекот со	-	-	Непознати

	еозинофилија и системски симптоми (DRESS)			
Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Мускулни спазми	Чести	Непознати	-
	Можно влошување на постојниот акутен дисеминиран лупус еритематозус	-	Непознати	-
	Артралгија	Помалку чести *	-	Многу ретки
	Мијалгија	Помалку чести *	-	Чести
	Мускулна слабост	-	Непознати	-
	Миопатија (вклучувајќи миозитис)	-	-	Ретки
	Рабдомиолиза	-	Непознати	Ретки
	Синдром сличен на лупус	-	-	Ретки
	Руптура на мускулите	-	-	Ретки
	Нарушувања на тетивите, понекогаш искомплицирани со руптура	-	-	Непознати
	Имуно посредувана некротизирачка миопатија	-	-	Непознати
Ренални и уринарни нарушувања	Ренална инсуфициенција	Помалку чести	-	-
	Акутна ренална инсуфициенција	Ретки	Многу ретки	-
	Анурија/Олигурија	Ретки	-	-
	Хематурија			Многу ретки
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Еректилна дисфункција	Помалку чести	Помалку чести	
	Гинекомастија	-		Многу ретки
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Астенија	Чести	-	Чести
	Болка во градите	Помалку чести *	-	-
	Малаксаност	Помалку чести *	-	-
	Периферен едем	Помалку чести *	-	Непознати
	Пирексија	Помалку чести *	-	-
	Замор	-	Ретки	-
Испитувања	Зголемено ниво на уреа во крвта	Помалку чести *	-	
	Зголемено ниво на креатинин во крвта	Помалку чести *	-	-
	Зголемено ниво на билирубин во крвта	Ретки	-	-



	Зголемени нивоа на хепатални ензими	Ретки	Непознати	Ретки
	Намалени нивоа на хемоглобин, и намалени нивоа на хематокрит (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	
	Зголемено ниво на гликоза во крвта	-	Непознати	Чести
	Зголемено ниво на урична киселина во крвта	-	Непознати	-
	Продолжен QT интервал на електрокардиограм (погледнете во точките 4.4 и 4.5)	-	Непознати	-
Повреда, труење и процедурални компликации	Пад	Помалку чести *	-	-

* Фреквенција пресметана од клинички испитувања за несакани дејства што се забележани во спонтаните извештаи.

¹ Фреквенцијата ќе зависи од присуството или отсуството на ризик фактори (гликоза во крвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², покачени триглицериди, историја на хипертензија).

Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, инциденцата на несакани реакции на лекот има тенденција да биде дозно зависна.

Дополнителни информации во однос на росувастатин

Опис на одредени несакани дејства

Несакани ренални дејства: Протеинуријата, откриена со урина тест со тест лента и претежно со тубуларно потекло, била забележана кај пациентите третирани со росувастатин. Промените во протеините во урината од нема или траги до ++ или повеќе биле забележани кај <1% од пациентите во одреден временски период од третманот со дози од 10 и 20 mg, а кај приближно 3% од пациентите третирани со дози од 40 mg. Мало зголемување на промена од нема или траги до + било забележано за дозата од 20 mg. Во повеќето случаи, протеинуријата се намалува или исчезнува спонтано при континуирана терапија. Во прегледот на податоците од клиничките испитувања и постмаркетиншкото искуство до денес не била идентификувана каузална поврзаност помеѓу протеинуријата и акутната или прогресивната бубрежна болест.

Хематурија била забележана кај пациенти третирани со росувастатин и клиничките испитувања покажуваат дека можноста за оваа појава е мала.

Несакани дејства на скелетните мускули: Несаканите дејства на скелетната мускулатура, на пример, мијалгија, миопатија (вклучувајќи миозитис) и поретко, рабдомиолиза со или без акутна ренална инсуфициенција кај пациенти третирани со росувастатин биле забележени при сите дози, а особено при дозите > 20 mg.

Било забележани зголемување на нивото на креатин киназа што било дозно зависно кај пациенти кои земале росувастатин; Поголемиот дел од случаите биле благи, асимптоматски и минливи. Ако нивото на СК се зголеми ($> 5 \times \text{ULN}$), третманот треба да се прекине (погледнете во точка 4.4).

Несакани дејства на црниот дроб: Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, кај

мал број на пациенти кои земале росувастатин било забележано зголемување на нивоата на трансаминазите што било дозно зависно; поголемиот дел од случаите биле благи, асимптоматски и минливи.

Следниве несакани дејства се пријавени со некои статини:

- Сексуална дисфункција.
- Ретки случаи на интерстицијална белодробна болест, особено при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.4).

Стапките на извештаи за појава на рабдомиолиза, сериозни ренални настани и сериозни хепатални настани (се состојат главно од зголемени нивоа на хепатални трансаминази) се повисоки за дозата од 40 mg.

Педијатриска популација

Во едно 52-неделно клиничко испитување на деца и адолесценти почесто биле забележани зголемувања на нивоата на креатин киназа $> 10 \times \text{ULN}$ и мускулни симптоми по вежбање или зголемена физичка активност, во споредба со возрасните (погледнете во точка 4.4). Од друга страна, безбедносниот профил на росувастатин бил сличен кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните.

Дополнителни информации поврзани со индапамид

Опис на одбрани несакани реакции

За време на фаза II и III од студиите кои го споредуваа индапамид 1,5 mg и 2,5 mg, анализите на калиумот во плазмата покажа дозно зависно дејство на индапамид:

- индапамид 1,5 mg: калиум во плазмата $< 3,4 \text{ mmol/l}$ беше забележан кај 10 % од пациентите и $< 3,2 \text{ mmol/l}$ кај 4 % од пациентите по 4 до 6 неделна терапија. По 12 неделна терапија, средното намалување на калиумот во плазмата беше $0,23 \text{ mmol/l}$.
- индапамид 2,5 mg: калиум во плазмата $< 3,4 \text{ mmol/l}$ беше забележан кај 25 % од пациентите и $< 3,2 \text{ mmol/l}$ кај 10 % од пациентите по 4 до 6 неделна терапија. По 12 неделна терапија, средното намалување на калиумот во плазмата беше $0,41 \text{ mmol/l}$.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризикот на лекот.

Несаканите реакции на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Најверојатната несакана реакција во случаи на предозирање е хипотензија, понекогаш поврзана со гадење, повраќање, грчеви во мускулите, вртоглавица, поспаност, ментална конфузија, олигурија која може да се развие до анурија (поради хиповолемијата). Може да се појават нарушувања на нивоата на соли и вода (ниско ниво на натриум, ниско ниво на калиум).

Третман

Не постои специфичен третман во случај на предозирање. Во случај на предозирање, пациентот треба да се третира симптоматски и по потреба треба да се воведат супортивни мерки. Првите мерки што треба да се преземат се состојат од брзо елиминирање на проголтаниот производ(и) со користење на гастрична лаважа и / или администрација на активен јаглен, а потоа враќање на балансот на течности и електролити во специјализиран центар, се додека тие не се вратат во нормала. Доколку се развие нагласена хипотензија, пациентот треба да биде поставен во лежечка положба со спуштена глава. Доколку е потребно, може да се даде интравенска



инфузија со изотоничен солен раствор, или може да се користи кој било друг метод на волемична експанзија. Треба да се следат функцијата на црниот дроб и нивото на СК.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, може да биде дијализиран (погледнете во точка 5.2). Во врска со росувастатин, хемодијализата веројатно нема да биде од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови за модификација на липиди, инхибитори на HMG CoA редуктаза, други комбинации, АТС код: C10BX13

Лекот Роксипер е комбинација на периндоприл терт-бутиламинска сол, инхибитор на ангиотензин конвертирачки ензим, индапамид, хлоросулфамоилен диуретик и росувастатин, селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза. Неговите фармаколошки својства произлегуваат од својствата на секоја од компонентите земени одделно, покрај оние што се должат на адитивната синергична активност на периндоприл и индапамид земени во комбинација.

Механизам на дејство

Поврзано со периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ инхибитор) кој го претвора ангиотензин I во ангиотензин II, вазоконстриктивна супстанција; Покрај тоа, ензимот го стимулира лачењето на алдостерон од страна на адреналниот кортекс и ја стимулира деградацијата на брадикинин, вазодилататорна супстанција, во неактивни хептапептиди.

Ова доведува до:

- намалување на секрецијата на алдостерон;
- зголемување на плазматската активност на ренин, затоа што алдостерон повеќе не создава повратно негативно влијание;
- намалување на вкупниот периферен отпор со повластено дејство на васкуларниот систем во мускулите и бубрезите, без придружна задршка на соли и вода или рефлексна тахикардија, при хроничен третман.

Антихипертензивното дејство на периндоприл се појавува и кај пациенти со ниски или нормални концентрации на ренин.

Периндоприл делува преку неговиот активен метаболит, периндоприлат. Останатите метаболити се неактивни.

Периндоприл ја намалува работата на срцето:

- со вазодилататорно дејство врз вените, веројатно предизвикано од промените во метаболизмот на простагландините: намалување на предоптоварувањето;
- со намалување на вкупниот периферен отпор: намалување на постоптоварувањето.

Студиите спроведени на пациенти со срцева инсуфициенција покажаа:

- намалување на лево и десно вентрикуларниот притисок на полнење;
- намалување на вкупниот периферен васкуларен отпор;
- зголемување на срцевиот испумпан волумен на крв и подобрување на кардијалниот индекс;
- зголемување на локалниот проток на крв во мускулите.

Резултатите од тестот на физичка вежба, исто така, покажале подобрување.

Поврзано со индапамид

Индапамид е дериват на сулфонамид со индолен прстен, фармаколошки поврзан со тијазидната група на диуретици. Индапамид ја инхибира реалсорпцијата на натриум во сегментот на



кортикално разрежување. Го зголемува уринарното излучување на натриум и хлориди и, во помала мера, екскрецијата на калиум и магнезиум, а со тоа го зголемува количеството на излучена урина и поседува антихипертензивно дејство.

Поврзано со росувастатин

Росувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензимот што ја ограничува стапката на претворање на 3-хидрокси-3-метилгутарил коензим А во мевалонат, прекурсор на холестерол. Примарното место на дејствување на росувастатин е црниот дроб, целниот орган за намалување на холестеролот.

Росувастатин го зголемува бројот на хепатални LDL рецептори на клеточната површина, го засилува преземањето и катаболизмот на LDL и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, со што се намалува вкупниот број на VLDL и LDL честички.

Фармакодинамски ефекти

Поврзани со периндоприл/индапамид

Кај хипертензивни пациенти без оглед на возраста, периндоприл/индапамид врши дозно зависно антихипертензивно дејство врз дијастолниот и систолниот артериски притисок во лежечка или стоечка положба.

Ова антихипертензивно дејство трае 24 часа. Намалувањето на крвниот притисок се остварува за помалку од еден месец без појава на тахифилакса; Прекинувањето на третманот нема повратен ефект. За време на клиничките испитувања, истовремената администрација на периндоприл и индапамид создава антихипертензивни дејства од синергистичка природа во однос на секој од лековите администриран како монотерапија.

PICXEL, една мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа активно контролирана студија, го проценувала ехокардиографски ефектот на комбинација на периндоприл/индапамид врз LVH во споредба со монотерапијата со еналаприл.

Во PICXEL, хипертензивните пациенти со LVH (дефинирано како индекс на лево вентрикуларна маса (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ кај мажи и $> 100 \text{ g/m}^2$ кај жени) биле рандомизирани на терапија со периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg или на терапија со еналаприл 10 mg еднаш дневно во рамки на едногодишен третман. Дозата била прилагодена според проверките на крвниот притисок, до периндоприл 8 mg и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg еднаш дневно. Само 34% од испитаниците останале на третман со периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg (наспроти 20% со еналаприл 10 mg).

На крајот на третманот, LVMI значително се намалила кај групата третирана со периндоприл/индапамид ($-10,1 \text{ g/m}^2$) во споредба со групата третирана со еналаприл ($-1,1 \text{ g/m}^2$) кај сите рандомизирани пациенти. Разликата помеѓу групите во промената на LVMI била -8.3 (95% CI $(-11.5, -5.0)$, $p < 0.0001$).

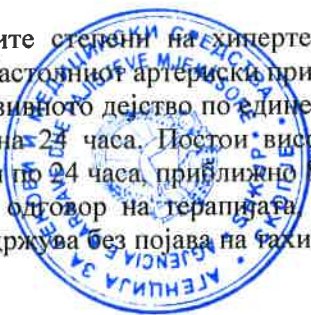
Подобро дејство врз LVMI било постигнато со комбинацијата периндоприл 8 mg/индапамид 2,5 mg.

Во однос на крвниот притисок, проценетата средна разлика помеѓу групите во рандомизираното население била -5.8 mmHg (95% CI $(-7.9, -3.7)$, $p < 0.0001$) за систолниот крвен притисок и -2.3 mmHg (95% CI $(-3.6, -0.9)$, $p = 0.0004$) за дијастолниот крвен притисок соодветно, во прилог на групата третирана со комбинацијата на периндоприл/индапамид.

Поврзани со периндоприл

Периндоприл е активен при сите степени на хипертензија: блага до умерена или тешка. Намалување на систолниот и дијастолниот артериски притисок се забележува и во лежечка и во стоечка положба. Антихипертензивното дејство по единечна доза достигнува максимум за 4 до 6 часа и се одржува во текот на 24 часа. Постои висок степен на преостаната блокада на ангиотензин блокирачкиот ензим по 24 часа, приближно 80%.

Кај пациенти кај кои се следи одговор на терапијата, нормализираниот крвен притисок се постигнува по еден месец и се одржува без појава на тахифилакса.



Повлекувањето на третманот нема ефект на враќање на хипертензијата.

Периндоприл има вазодилататорни својства и ја враќа еластичноста на главните артериски стебла, ги корегира хистоморфометричните промени во резистентните артерии и доведува до намалување на левата вентрикуларна хипертрофија. Доколку е потребно, додавањето на тијазиден диуретик доведува до адитивно синергистичко дејство.

Комбинацијата на инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим со тијазиден диуретик го намалува ризикот на појава на хипокалемија поврзана со диуретикот даден како монотерапија.

Податоци од клиничките испитувања за двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Во две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (Континуирано испитување на Телмисартан како монотерапија или во Комбинација со Рамиприл како Глобална Крајна Цел), и VA NEPHRON-D (Ветерански прашања за Нефропатија при Дијабетес)) била испитувана употребата на комбинацијата составена од АКЕ инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е една студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или со дијабетес мелитус тип 2 придружени со докази за оштетување на целен орган. VA NEPHRON-D е една студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значителен корисен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните исходи и смртноста, додека во споредба со монотерапијата бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се исто така релевантни за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

Поради тоа, АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Испитување на Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларна и ренална болест како крајни цели) е една студија дизајнирана за тестирање на користа од додавањето на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично заболување на бубрежите, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината порано поради зголемениот ризик од негативни исходи. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле и побројни и почести кај групата третирана со алискирен, отколку во плацебо групата, и несаканите настани и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле почесто пријавени во групата третирана со алискирен отколку во плацебо групата.

Поврзани со индапамид

Индапамид, даден како монотерапија, има антихипертензивно дејство кое трае 24 часа. Овој ефект се појавува при дози со минимални диуретични својства.

Неговото антихипертензивно дејство е пропорционално со подобрување на артериската усогласеност и намалување на вкупниот и артериоларниот периферен васкуларен отпор. Индапамид ја намалува хипертрофијата на левата комора. Кога се надминува дозата на тијазидниот диуретик или на диуретиците сродни со тијазидите, антихипертензивното дејство достигнува максимум, додека негативните дејства продолжуваат да се зголемуваат. Доколку третманот не е ефикасен, дозата не треба да се зголемува.

Понатаму, се покажа дека на краткорочен, среднорочен и долгорочен план кај хипертензивни пациенти, индапамид:

- нема дејство врз метаболизмот на липидите: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- нема дејство врз метаболизмот на јаглените хидрати, дури и кај пациенти со дијабетична хипертензија.

Во однос на росувастатин

Росувастатин го намалува покачениот LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицериди и го зголемува HDL-холестеролот. Исто така, ги намалува ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и го зголемува ApoA-I (погледнете во Табела 3). Росувастатин исто така ги намалува соодносите LDL-C/HDL-C, вкупните C/HDL-C и неHDL-C/HDL-C и соодносите ApoB/ApoA-I.

Табела 3: Дозен одговор кај пациенти со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (прилагодена просечна процентуална промена од почетните вредности)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	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

Терапевтскиот ефект се добива во рок од 1 недела по започнувањето на третманот и 90% од максималниот одговор се достигнува за период од 2 недели. Максималниот одговор се достигнува за 4 недели и се одржува после тоа.

Росувастатин е ефикасен кај возрасни лица со хиперхолестеролемија, со и без хипертриглицеридемија, без оглед на расата, полот или возраста и кај посебните популации, како што се дијабетичари, или пациенти со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Од собраните податоци од фаза III, се покажа дека росувастатин е ефикасен во лекувањето на поголемиот дел од пациентите со хиперхолестеролемија од типот IIa и IIb (средно почетно ниво на LDL-C околу 4,8 mmol/l) до призначените целни препораки на Европското здружение за атеросклероза (EAS; 1998); Приближно 80% од пациентите третирани со доза од 10 mg ги достигнале целните нивоа на EAS за LDL-C (<3 mmol/l).

Во една голема студија, на 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија им биле давани дози на росувастатин од 20 mg до 80 mg според дизајн на форсирана титрација. Сите дози покажале корисно дејство врз липидните параметри и третманот до предвидените цели. После титрација на дневна доза од 40 mg (12-неделен третман), LDL-C се намалил за 53%. 33% од пациентите ги достигнале целните нивоа на EAC за LDL-C (<3 mmol/l).

Во едно отворено испитување со форсирана титрација, 42 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија биле проценети во однос на нивната реакција на доза на росувастатин од 20-40 mg. Кај целокупната популација, просечното намалување на LDL-C било 22%.

Во клиничките студии со ограничен број на пациенти, се покажало дека росувастатин има адитивна ефикасност во намалувањето на нивоата на триглицеридите кога се користи во комбинација со фенофибрат, и во зголемување на нивото на HDL-C кога се користи во комбинација со ниацин (погледнете во точка 4.4).

Во една мултицентрична, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија (METEOR), 984 пациенти на возраст помеѓу 45 и 70 години и изложени на низок ризик од коронарна срцева болест (дефинирана како Фрамингем ризик од <10% во рок од 10 години) просечен LDL-C од 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), но со субклиничка атеросклероза (откриен од дебелината на каротидната интима-медиа) биле рандомизирани на дози од 40 mg росувастатин еднаш дневно или на плацебо, во период од 2 години. Росувастатин значително ја забавил стапката на прогресија на максималниот CIMT во однос на 12-те места на каротидната артерија споредено со плацебо со забавување од -0,0145 mm/годишно [95% интервал на доверба -0.0196, -0.0093; стр <0.0001]. Промената од почетната вредност била -0,0014 mm/годишно (-0,12%/годишно

(незначајна)) за росувастатин, во однос на прогресијата од $+0.0131$ mm/годишно ($1,12\%$ /годишно ($p = 0,0001$)) за плацебо. Сè уште не е докажана директна корелација помеѓу намалувањето на CIMT и намалувањето на ризикот од кардиоваскуларни настани. Населението кое се испитувало во МЕТЕОР е со низок ризик за коронарна срцева болест и не ја претставува целната популација на дозата на росувастатин од 40 mg. Дозата од 40 mg треба да се препише само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија со висок кардиоваскуларен ризик (погледнете во точка 4.2).

За оправданоста на употребата на статини во примарната превенција: Во интервантната студија за проценка на росувастатин (JUPITER), ефектот на росувастатин врз појавата на големи атеросклеротични кардиоваскуларни заболувања бил оценет кај $17,802$ мажи (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Учесниците во студијата биле распоредени по случаен избор на плацебо ($n = 8901$) или на росувастатин 20 mg еднаш дневно ($n = 8901$) и биле следени во просечно времетраење од 2 години.

Концентрацијата на LDL-холестеролот се намалила за 45% ($p < 0,001$) во групата третирана со росувастатин во споредба со групата третирана со плацебо.

Во пост-хок анализата на подгрупа на субјекти со висок ризик со почетен Фрамингем резултат на ризик $> 20\%$ (1558 субјекти) било забележано значително намалување на комбинираната крајна цел што се состои од кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокарден инфаркт ($p = 0,028$) во корист на третманот со росувастатин наспроти плацебо. Апсолутно намалување на ризикот во стапката на настани за 1000 пациенти-години изнесувало $8,8$. Вкупната смртност во оваа група со висок ризик била непроменета ($p = 0,193$). Во пост-хок анализата на подгрупа на субјекти со висок ризик (вкупно 9302 испитаници) со почетно ниво на ризик со SCORE $\geq 5\%$ (екстраполирано за да се вклучат субјекти над 65 години) било забележано значително намалување на комбинираната крајна цел на кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокарден инфаркт ($p = 0,0003$) во корист на третманот со росувастатин наспроти плацебо. Апсолутно намалување на ризикот во стапката на настани било $5,1$ за 1000 пациенти-години. Вкупната смртност во оваа група со висок ризик била непроменета ($p = 0,076$).

Во студијата JUPITER $6,6\%$ од пациентите третиран со росувастатин и $6,2\%$ од пациентите третиран со плацебо ја прекинале употреба на изучуваниот лек заради несакан настан. Најчестите несакани настани што довеле до прекин на третманот биле: мијалгија ($0,3\%$ росувастатин, $0,2\%$ плацебо), болки во стомакот ($0,03\%$ росувастатин, $0,02\%$ плацебо) и осип ($0,02\%$ росувастатин, $0,03\%$ плацебо). Најчестите несакани настани со стапка што била поголема или еднаква на плацебо биле инфекција на уринарниот тракт ($8,7\%$ росувастатин, $8,6\%$ плацебо), назофарингитис ($7,6\%$ росувастатин, $7,2\%$ плацебо), болки во грбот ($7,6\%$ росувастатин, $6,9\%$ плацебо) и мијалгија ($7,6\%$ росувастатин, $6,6\%$ плацебо).

Педијатриска употреба

Нема податоци за употребата на лекот Роксипер кај деца.

5.2 Фармакокинетика

Поврзана со периндоприл

Апсорпција и биорасположивост

По перорална администрација, апсорпцијата на периндоприл е брза и максималната концентрација се достигнува во рок од 1 час. Плазматскиот полуживот на периндоприл е еднаков на 1 час.

Со оглед дека внесот на храна ја намалува конверзијата на периндоприлат, а со тоа и биорасположивоста, периндоприл терт-бутиламин треба да се администрира перорално како единечна дневна доза наутро пред оброк.



Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е приближно 0,2 l/kg за неврзаниот периндоприл. Протеинското врзување на периндоприлат со плазматските протеини е 20%, главно за ангиотензин конвертирачкиот ензим, но е зависно од концентрацијата.

Биотрансформација

Периндоприл е пролек. Дваесет и седум проценти од администрираната доза на периндоприл достигнува во крвотокот во форма на активниот метаболит периндоприлат. Покрај активниот периндоприлат, периндоприл создава уште пет метаболити, и сите се неактивни. Највисоката концентрација на периндоприл во плазмата се постигнува во рок од 3 до 4 часа.

Поради тоа што ингестијата на храна ја намалува конверзијата во периндоприлат, и поради тоа и биорасположивоста, периндоприл терт-бутиламин треба да се администрира перорално како единечна дневна доза наутро пред оброкот.

Елиминација

Периндоприлат се елиминира преку урината и терминалниот полуживот на неврзаната фракција е приближно 17 часа, што резултира со стабилна состојба во рок од 4 дена.

Линеарност/нелинеарност

Докажана е линеарна врска помеѓу дозата на периндоприл и неговата плазматска изложеност.

Постари лица

Елиминацијата на периндоприлат е намалена кај постарите лица, а исто така и кај пациенти со срцева или бубрежна слабост.

Ренално нарушување

Во зависност од степенот на нарушувањето, кај лицата со ренална инсуфициенција пожелно е прилагодување на дозата (креатинин клиренс).

Клиренсот при дијализа на периндоприлат е еднаков на 70 ml/min.

Цироза

Кинетиката на периндоприл е изменета кај пациенти со цироза: хепаталниот клиренс на матичната молекула е намален за половина. Сепак, количината на формиран периндоприлат не се намалува и затоа не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точките 4.2 и 4.4) .

Во однос на индапамид

Апсорпција

Индапамид брзо и целосно се апсорбира од страна на дигестивниот тракт.

Највисокото ниво во плазмата кај луѓето се постигнува по приближно еден час од пероралната администрација на лекот.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини е 79%.

Елиминација

Полуживотот на елиминација е помеѓу 14 и 24 часа (просечно 18 часа). Повторната администрација не создава акумулација. Елиминацијата главно се одвива преку урината (70% од дозата) и фецесот (22%) во форма на неактивни метаболити.

Ренално нарушување

Кај пациенти со ренална инсуфициенција фармакокинетиката е непроменета.

Во однос на росувастатин



Апсорпција

Максимална концентрација на росувастатин во плазмата се достигнува за приближно 5 часа по перорална администрација. Апсолутната биорасположивост изнесува приближно 20%.

Дистрибуција

Росувастатин се презема екстензивно од страна на црниот дроб, кој е примарно место за синтеза на холестеролот и клиренс на LDL-C. Волуменот на дистрибуција на росувастатин е приближно 134 L. Околу 90% росувастатин се врзува за плазматските протеини, главно за албумините.

Биотрансформација

Росувастатин подлежи на ограничен метаболизам (приближно 10%). *In vitro* студиите на метаболизмот со употреба на човечки хепатоцити укажуваат на тоа дека росувастатин е слаб супстрат за метаболизмот заснован на цитохром P450. CYP2C9 бил главниот инволвиран изоснзим, при што 2C19, 3A4 и 2D6 се вклучени во помала мерка. Главните идентификувани метаболити се метаболитите N-десметил и лактон. Метаболитот N-десметил е за приближно 50% помалку активен од росувастатин, додека лактонската форма се смета за клинички неактивна. Росувастатин сочинува повеќе од 90% од циркулирачката активност на инхибиторот на HMGCoA редуктаза.

Елиминација

Околу 90% од дозата росувастатин се излачува во непроменета форма во фецесот (се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна супстанција), а преостанатиот дел се излачува во урината. Приближно 5% се излачува во непроменета форма во урината. Плазматскиот полуживот на елиминација е приближно 20 часа. Полуживотот на елиминација не се зголемува при повисоки дози. Геометрискиот просечен плазматски клиренс изнесува приближно 50 литри на час (коефициент на варијација 21,7%). Како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, хепаталното преземање на росувастатин го вклучува мембранскиот транспортер OATP-C. Овој транспортер е важен во хепаталната елиминација на росувастатин.

Линеарност/нелинеарност

Системската изложеност на росувастатин се зголемува пропорционално на дозата. Нема промени во фармакокинетските параметри по повеќекратни дневни дози.

Возраст и пол

Не е забележан клинички значаен ефект на возраста или полот врз фармакокинетиката на росувастатин кај возрасни лица. Фармакокинетиката на росувастатин кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија била слична или пониска од онаа кај возрасните волонтери (погледнете во "Детска популација" подолу).

Раса

Фармакокинетските студии покажуваат приближно 2-кратно покачување на просечната AUC и Стах кај азиските субјекти (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Корејци) во споредба со белата раса; Азиските Индијци покажуваат приближно 1,3-кратно покачување на просечната AUC и Стах. Фармакокинетската анализа на населението не открила клинички значајни разлики во фармакокинетиката помеѓу групите припадници на белата и црната раса.

Ренално нарушување

Во една студија кај лица со различен степен на ренално нарушување, благите до умерени бубрежни заболувања немале никакво влијание врз плазматската концентрација на росувастатин или на метаболитот N-десметил. Испитаниците со тешко нарушување (CrCl <30 ml/min) имаат 3-кратно зголемување на концентрацијата во плазмата и 9-кратно зголемување на концентрацијата на метаболитот N-десметил во споредба со здравите волонтери. Концентрациите на росувастатин во плазмата во стабилна состојба кај пациенти кои биле подложени на хемодијализа биле за приближно 50% поголеми во споредба со здравите

волонтери.

Хепатално нарушување

Во една студија кај лица со различен степен на хепатално нарушување, не биле пронајдени докази за зголемена изложеност на росувастатин кај пациенти со оценки на Child-Pugh скалата од 7 или пониски. Како и да е, два субјекти со оценки од 8 и 9 според „Child-Pugh“ скалата покажале зголемување на системската изложеност од најмалку 2 пати во однос на субјектите со пониски Child-Pugh оценки. Нема искуство кај субјекти со Child-Pugh оценки поголеми од 9.

Генетски полиморфизми

Распоредувањето на инхибитори на HMG-CoA редуктаза, вклучувајќи го и росувастатин, ги вклучува транспортните протеини OATP1B1 и BCRP. Кај пациенти со генетски полиморфизам SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) постои ризик од зголемена изложеност на росувастатин. Индивидуалните полиморфизми на SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA се поврзани со поголема изложеност на росувастатин (AUC) споредено со генотиповите SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Оваа специфична генотипизација не е утврдена во клиничката пракса, но кај пациентите за кои е познато дека имаат ваков вид на полиморфизам, се препорачува користење на пониска дневна доза на росувастатин.

Педијатриска популација

Фармакокинетските параметри кај педијатриските пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 до 17 години не се целосно утврдени. Една мала фармакокинетска студија со росувастатин (даден како таблети) кај 18 педијатриски пациенти покажа дека изложеноста кај педијатриските пациенти се чини дека е споредлива со изложеноста кај возрасните пациенти. Покрај тоа, резултатите укажуваат дека не се очекува голема девијација од пропорционалноста на дозата.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Поврзани со периндоприл/индапамид

Периндоприл/индапамид има малку поголема токсичност од онаа на неговите составни компоненти. Бубрежните манифестации се чини дека не се потенцирани кај стаорците. Сепак, комбинацијата создава гастроинтестинална токсичност кај кучиња и токсичните дејства врз мајката се зголемуваат кај стаорци (во споредба со периндоприл).

Како и да е, овие несакани дејства се прикажани на ниво на доза што одговара на многу изразена безбедносна маргина во споредба со употребените терапевтски дози.

Предклиничките студии спроведени одделно со периндоприл и индапамид не покажале генотоксичен, карциноген или тератоген потенцијал. Студиите за репродуктивна токсикологија покажаа дека нема ембриотоксично или тератогено дејство и дека не беше нарушена плодноста.

Поврзани со росувастатин

Предклиничките податоци за росувастатин не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност и карциноген потенцијал. Специфичните тестови за ефектите врз hERG не се проценети. Несаканите реакции кои не се забележани во клиничките студии, но биле забележани кај животни на нивоа на изложеност што биле слични на клиничките нивоа на изложеност се следни: Во студиите за токсичност на повторена доза, биле забележани истовалутни промени на црниот дроб, најверојатно, како резултат на фармаколошкото дејство на росувастатин, кај глупци, стаорци и до помал степен со ефекти на жолчниот меур кај кучињата, но не и кај мајмуните. Покрај тоа, токсичноста врз тестисите била забележана кај мајмуните и кучињата при повисоки дози. Репродуктивната токсичност била забележана кај стаорци со намалени големини на легло, тежина на легло и преживување на подмладокот, забележано при токсични дози за мајката,

каде што системските изложености биле за неколку пати поголеми од нивото на терапевтска изложеност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

Микрокристална целулоза (тип 200 LM)

Микрокристална целулоза (тип 112)

Кросповидон (тип А)

Колоидна анхидрозна силика

Магнезиум стеарат (E470b)

Филм-обвивка

- Роксипер филм обложени таблети 10 mg/4 mg/1,25 mg

- Роксипер филм обложени таблети 20 mg/4 mg/1,25 mg

- Роксипер филм обложени таблети 20 mg/8 mg/2,5 mg

Поли(винил алкохол)

Титаниум диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

Црвен железо оксид (E172)

Црн железо оксид (E172)

Жолт железо оксид (E172)

Филм-обвивка

- Роксипер филм обложени таблети 10 mg/8 mg/2,5 mg

Поли(винил алкохол)

Титаниум диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

Црвен железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

За овој лек не се потребни некои посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 филм-обложени таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.



7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев - 1, бр ОВ 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10 mg/4 mg/1,25 mg филм-обложени таблети: 11-4079/2

20 mg/4 mg/1,25 mg филм-обложени таблети: 11-4077/2

10 mg/8 mg/2,5 mg филм-обложени таблети: 11-4078/2

20 mg/8 mg/2,5 mg филм-обложени таблети: 11-4076/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

27.07.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

