

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložena tableta
Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložena tableta
Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložena tableta
Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma), 4 mg perindopril terc-butilamina, 1,25 mg indapamida.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma), 4 mg perindopril terc-butilamina, 1,25 mg indapamida.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma), 8 mg perindopril terc-butilamina, 2,5 mg indapamida.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma), 8 mg perindopril terc-butilamina, 2,5 mg indapamida.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete: crvenkastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete sa zakošenim ivicama, sa utisnutom oznakom PIR1 na jednoj strani tablete.

20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete: ružičaste do skoro ružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete sa zakošenim ivicama, sa utisnutom oznakom PIR2 na jednoj strani tablete.

10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete: svijetlo ružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete sa zakošenim ivicama, sa utisnutom oznakom PIR3 na jednoj strani tablete.

20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete: blijedo ružičastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete sa zakošenim ivicama, sa utisnutom oznakom PIR4 na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Roxiper je indikovano kao supstituciono terapija kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola istovremenom primjenom perindoprila, indapamida i rosuvastatina, davanih u istim dozama kao u ovoj kombinaciji u liječenju hipertenzije i jednim od sljedećih stanja: hiperholesterolemija (primarna hiperholesterolemija [tip IIa, uključujući heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju], mješovita dislipidemija [tip IIB] ili homozigotna porodična hiperholesterolemija) ili kada je potrebna prevencija za veće kardiovaskularne događaje, kod pacijenata za koje se procjenjuje da imaju visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Preporučena doza lijeka Roxiper je jedna tableta dnevno. Najbolje je da se uzima ujutru, prije obroka.

Kombinacija sa fiksnim dozama nije pogodna za inicijalnu terapiju.

Prije prelaska na lijek Roxiper krvni pritisak pacijenata mora biti kontrolisan stabilnim dozama monokomponentata, davanim u isto vrijeme. Doza lijeka Roxiper mora biti zasnovana na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Ako je potrebna promjena doziranja bilo koje aktivne supstance u fiksnoj kombinaciji iz bilo kog razloga (npr. novo dijagnostikovano povezano oboljenje, promjena stanja pacijenta ili usljed interakcija lijeka), treba ponovo koristiti pojedinačne komponente da bi se utvrdilo doziranje.

Posebne populacije

Starije osobe

Kod starijih osoba kreatinin u plazmi se mora procjenjivati u odnosu na godine starosti, tjelesnu masu i pol. Starije osobe mogu da se liječe ovim lijekom ako je funkcija bubrega normalna i nakon procjene odgovora krvnog pritiska.

Oštećenje bubrega

Kod pacijenata sa ozbiljnom i umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min) ova terapija je kontraindikovana.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina većim ili jednakim od 60 mL/min, nije potrebno prilagođavanje doze.

Uobičajene ljekarske kontrole treba da uključuju često praćenje koncentracije kreatinina i kalijuma.

Oštećenje jetre

Terapija je kontraindikovana kod teškog oštećenja jetre. Lijek Roxiper je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavati dozu.

Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika sa Child-Pugh skorom 7 ili nižim. Međutim, primjećena je povećana sistemska izloženost kod ispitanika sa Child-Pugh skorom 8 i 9 (vidjeti odjeljak 5.2). Kod ovih pacijenata treba razmotriti procjenu funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.4). Nema iskustava sa ispitanicima sa Child-Pugh skorom iznad 9.

Rasa

Zabilježena je povećana sistemska izloženost kod ispitanika azijskog porekla (vidjeti odjeljakke 4.3, 4.4 i 5.2). Preporučena početna doza kod pacijenata azijskog porekla je 5 mg.

Genetski polimorfizam

Poznato je da određene vrste genetskog polimorfizma mogu da dovedu do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti odjeljak 5.2). Pacijentima za koje se zna da imaju ove specifične vrste polimorfizma, preporučuju se niže dnevne doze rosuvastatina.

Istovremena terapija

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući i rabdomiolizu) povećava se kada se rosuvastatin primenjuje istovremeno sa određenim lijekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi usljed interakcija sa ovim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom, vidjeti odjeljakke 4.4 i 4.5). Kada god je to moguće, trebalo bi razmotriti druge lijekove i, ako je neophodno, razmotrite privremeni prekid terapije rosuvastatinom. U slučaju kada je istovremena primjena ovih lijekova sa rosuvastatinom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti odnos rizika i koristi kod istovremene terapije te prilagođavanje doziranja rosuvastatina (vidjeti odjeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

PI Text031122 1	- Updated:	Page 2 of 35
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Lijek Roxiper se ne smije koristiti kod djece i adolescenata zato što nije utvrđena efikasnost i bezbjednost lijeka Roxiper u ovim uzrasnim grupama.

Način primjene

Oralna primjena.

4.3. Kontraindikacije

U vezi sa perindoprilom:

- preosjetljivost na perindopril ili neki drugi ACE inhibitor,
 - angioedem (Kvinkeov edem) povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima u anamnezi (vidjeti odjeljak 4.4).
- nasljedni ili idiopatski angioedem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti odjeljake 4.4 i 4.6),
- istovremena primjena terapije sakubitril/valsartan. Roxiper se ne smije uvoditi ranije od 36 sati nakon zadnje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti također odjeljke 4.4 i 4.5).
- izvantjelesni tretmani koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti odjeljak 4.5)
- značajna obostrana stenoza bubrežne arterije ili stenoza arterije jednog funkcionalnog bubrega (vidjeti odjeljak 4.4).
- istovremena primjena lijeka Roxiper sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus ili smanjenu funkciju bubrega (GFR < 60 L/min/1,73 m²) (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

U vezi sa indapamidom:

- preosjetljivost na indapamid ili na neki drugi sulfonamid,
- hepatska encefalopatija,
- teško oštećenje jetre,
- hipokalemija,

U vezi sa rosuvastatinom:

- preosjetljivost na rosuvastatin,
- aktivno oboljenje jetre uključujući nerazjašnjen, perzistentan porast transaminaza u serumu i povećane transaminaze koje 3 x prelaze gornju granicu normale (GGN),
- pacijenti sa miopatijom,
- istovremena kombinacija sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vidjeti odjeljak 4.5),
- pacijenti koji istovremeno uzimaju ciklosporin,
- trudnoća i laktacija i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

U vezi sa lijekom Roxiper:

Sve kontraindikacije povezane sa pojedinačnim komponentama, koje su gore navedene, moraju se primjeniti i na lijek Roxiper.

- preosetljivost na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u tački 6.1,
- teško i umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min).

Pošto ne postoji dovoljno kliničkih iskustava, lijek Roxiper ne treba koristiti kod:

- pacijenata na dijalizi,
- pacijenata sa dekompenzovanim oboljenjem srca koji nisu na adekvatnoj terapiji.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka Litijum

Kombinovanje litijuma i kombinacije perindopрила i indapamida generalno se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.5).

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore zabilježene su i neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, kod kojih nema drugih komplikacija, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril treba veoma oprezno koristiti kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova, kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji, zatim na terapiji alopurinolom ili prokainamidom kao i kod onih kod kojih je prisutna kombinacija ovih komplikujućih faktora, naročito ako već odranije postoji oslabljena funkcija bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvila se i teška infekcija, koja u nekoliko slučajeva nije mogla da se suzbije intenzivnom terapijom antibioticima. Ako se ovim pacijentima daje perindopril, preporučljivo je da se kod njih obavlja periodična kontrola broja bijelih krvnih zrnaca i da se posavetuju da prijave svaki znak infekcije (pogledajte odjeljke 4.5 i 4.8).

Renovaskularna hipertenzija

Rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije je povećan kad se bolesnici s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.3). Liječenje diureticima može biti faktor koji doprinosi. Gubitak bubrežne funkcije može se pojaviti samo uz manje promjene serumskog kreatinina, čak i kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Preosetljivost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, jezika, glotisa i/ili larinksa rijetko je zabilježen kod pacijenata liječenih inhibitorima angiotenzinske konvertaze, uključujući i perindopril (vidjeti odjeljak 4.8). On može da se pojavi bilo kada u toku terapije. U takvim slučajevima treba odmah ukinuti perindopril i uvesti odgovarajući nadzor, kako bi se prije otpuštanja pacijenta obezbijedilo kompletno povlačenje simptoma. U onim slučajevima kada je otok ograničen na lice i usne, ovo stanje se obično povlači bez terapije, iako se pokazalo da su antihistaminici bili korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem u kombinaciji sa edemom larinksa može biti fatalan. Kada su uključeni jezik, glotis ili larinks, koji mogu da izazovu opstrukciju disajnih puteva, treba odmah uvesti odgovarajuću terapiju, koja uključuje subkutanu primjenu epinefrina u rastvoru 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjere koje obezbjeđuju prohodne disajne puteve.

Kod pacijenata crne rase koji su dobijali ACE inhibitore zabilježena je veća incidenca angioedema u poređenju sa pacijentima drugih rasa.

Kod pacijenata sa angioedemom u anamnezi, koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, u toku terapije ACE inhibitorima postoji veći rizik od pojave angioedema (vidjeti odjeljak 4.3).

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Intestinalni angioedem je rijetko bio zabilježen kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javlja bol u abdomenu (sa mučninom i povraćanjem ili bez njih), a u nekim slučajevima nije bilo ranijeg facijalnog angioedema i nivo C-1 esteraze je bio normalan. Angioedem je bio dijagnostikovao procedurama koje su uključivale kompjuterizovanu tomografiju (CT skener) abdomena ili ultrazvuk ili pri operaciji, a simptomi su nestajali poslije ukidanja ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba isključiti u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata na ACE inhibitorima kod kojih se javio bol u abdomenu.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije početi prije nego što prođe najmanje 36 sati od posljednje doze perindopрила. Liječenje perindoprilom ne smije započeti prije nego što prođe najmanje 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora i NEP inhibitora (npr. racekadotriila), mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptina) može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, s oštećenom ili bez oštećene funkcije disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod početka liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod pacijenta koji već uzima ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Zabilježeni su izolovani slučajevi pacijenata kod kojih je došlo do pojave iznenadnih, životno ugrožavajućih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija dok su primali ACE inhibitore tokom desenzitizacije na otrov himenoptera (pčele, osa). ACE inhibitore treba pažljivo koristiti kod alergičnih pacijenata koji se nalaze na desenzitizaciji i izbjegavati kod onih koji su trenutno na imunoterapiji otrovom. Međutim, moguće je spriječiti pojavu ovih reakcija privremenim prekidanjem terapije ACE inhibitorima najmanje 24 sata ranije kod pacijenata koji zahtijevaju istovremenu terapiju ACE inhibitorima i desenzitizaciju.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore za vrijeme afereze lipoproteina niske gustine dekstran-sulfatom rijetko su se javljale anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije izbjegnute su privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Kod pacijenata na dijalizi membranama sa velikim fluksom (npr. AN 69®), koji su istovremeno liječeni ACE inhibitorom, zabilježene su anafilaktoidne reakcije. Kod takvih pacijenata treba razmotriti mogućnost primjene drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenzivnog lijeka.

Primarni aldosteronizam

Budući da bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reaguju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju inhibicijom renin-angiotenzinskog sustava, primjena ovih lijekova se ne preporučuje.

Koncentracija kalijuma

Gubitak kalijuma sa hipokalemijom predstavlja veliki rizik prilikom upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidnim. Hipokalemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rhabdomiolize, uglavnom u kontekstu teške hipokalemije. Rizik od pojave nižih vrijednosti kalijuma (< 3,4 mmol/L) treba spriječiti u visoko rizičnim grupama kao što su stariji i/ili pothranjeni pacijenti, bez obzira na to da li primaju ili ne primaju više lijekova istovremeno, kod pacijenata koji imaju edem i ascit, a boluju od ciroze, kao i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U takvim slučajevima hipokalemija povećava toksičnost kardioprotektivnih glikozida i rizik od aritmija.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Hipokalijemija koja je povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti otporna na liječenje osim ako se serumski magnezij ne korigira.

Kombinacija perindoprila i indapamida ne sprječava pojavu hipokalemije, posebno kod pacijenata koji boluju od dijabetesa ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova u kombinaciji sa diuretikom, treba redovno pratiti koncentracije kalijuma u plazmi.

Magnezij u plazmi:

Pokazalo se da tiazidi i srodni diuretici uključujući indapamid povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

DrugsLijekovi koji štede kalijum, dodatke kalija ili zamjene soli koje sadrže kalij

Kombinovanje perindoprila i diuretika koji štede kalijum ili zamjena za kuhinjsku so sa kalijumom generalno se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.5).

Hiperkalemija

Kod nekih pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore, uključujući i perindopril, primjećen je porast koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, naročito dehidriranje, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primjenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamjena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum; ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lijekove koji su bili povezani sa porastom kalijuma u serumu (npr. Heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol poznat i kao trimetoprim/ sulfametoksazol, a posebno antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora, acetilsalicilna kiselina ≥ 3 g /dan, inhibitori COX-2 i neselektivni NSAID, imunosupresivi kao što su ciklosporin ili takrolimus. Primjena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamjena za kuhinjsku so koja sadrži kalijum, posebno kod pacijenata sa slabijom funkcijom bubrega, može da dovede do značajnog porasta koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove teške, ponekad fatalne aritmije. Ako se istovremena primjena bilo kog od navedenih lijekova smatra neophodnom, treba je oprezno primjenjivati i često pratiti kalijum u serumu. Diuretike koji štede kalij i blokatore receptora angiotenzina treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji primaju ACE-inhibitore. Također je potrebno pratiti kalij u serumu i funkciju bubrega (vidjeti odjeljak 4.5).

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti alternativnu terapiju (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.6).

Fotosenzitivnost

Zabilježeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija sa tiazidima i njima srodnim tiazidnim diureticima (vidjeti odjeljak 4.8). Ako se jave fotosenzitivne reakcije tokom terapije, preporučuje se njeno prekidanje. Ako se smatra da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se zaštita izloženih površina od sunca ili od vještačkih UVA zraka.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju teške i umjerene insuficijencije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min), liječenje je kontraindikovano.

Kod izvesnog broja pacijenata koji boluju od hipertenzije, kod kojih nije ranije postojalo oštećenje funkcije bubrega, a kod kojih analize krvi pokažu funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju, treba prekinuti sa terapijom i početi je ponovo ili sa nižim dozama ili samo sa jednom aktivnom supstancom.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje podrazumijeva učestalo određivanje koncentracije kalijuma i kreatinina dvije nedelje nakon početka terapije, a zatim svaka dva mjeseca tokom uspostavljanja stabilnog terapijskog odgovora. Oštećenje funkcije bubrega zabilježeno je kod pacijenata sa teškim oštećenjem srca ili osnovnim oštećenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije.

Ovaj lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežnih arterija ili stenozе arterije jedinog bubrega koji je u funkciji.

Proteinurija, otkrivena testiranjem pomoću kontrolnog štapića i pretežno tubularna po porijeklu, primijećena je kod pacijenata koji su liječeni visokim dozama rosuvastatina, naročito 40 mg, i bila je prolazna ili povremena u većini slučajeva. Pokazalo se da se sa pojavom proteinurije nije moglo predvidjeti akutno ili progresivno oboljenje bubrega (vidjeti odjeljak 4.8).

Bubrežna funkcija i diuretici

Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidnim u potpunosti su efikasni jedino ukoliko je funkcija bubrega normalna ili samo blago oštećena (koncentracija kreatinina snižena za približno 25 mg/L, tj. 220 µmol/L za odrasle).

Kod starijih pacijenata, koncentraciju kreatinina treba preračunati uzevši u obzir starost, tjelesnu masu i pol pacijenta, koristeći Kokroftovu formulu:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{starost}) \times \text{telesna masa} / 0,814 \times \text{nivo kreatinina u plazmi}$$

sa: starošću izraženom u godinama, tjelesnom masom u kg, nivoom kreatinina u plazmi u mikromol/L.

Ova formula može da se primenjuje za starije muškarce, a za žene bi je trebalo prilagoditi množenjem rezultata sa 0,85.

Hipovolemija, nastala usljed gubitka tečnosti i natrijuma izazvanog diureticima na početku terapije, prouzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To dovodi do povećanja koncentracije uree i kreatinina. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjene efekte kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, ali može da pogorša prethodno postojeće oštećenje bubrega.

Hipotenzija i gubitak tečnosti i elektrolita

Postoji rizik od pojave iznenadne hipotenzije kod pacijenata sa prethodno postojećim gubitkom natrijuma (posebno kod osoba sa stenozom bubrežne arterije). Stoga je potrebno sprovesti sistematsko testiranje u potrazi za kliničkim znacima gubitka vode i elektrolita, koji se mogu javiti sa povremenim napadima dijareje i povraćanja. Kod pacijenata kod kojih postoji ovaj problem treba redovno pratiti koncentracije elektrolita u plazmi.

Ukoliko je prisutna izražena hipotenzija, primenjuje se intravenska infuzija izotoničnog rastvora. Prolazna hipotenzija nije razlog da se prekine sa terapijom. Nakon uspostavljanja zadovoljavajuće zapremine krvi i krvnog pritiska, ponovo se može početi terapija uz smanjenu dozu lijeka ili sa samo jednim sastojkom.

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučajevima srčane insuficijencije, gubitka tečnosti, gubitka elektrolita itd.)

Zabilježena je značajna stimulacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, posebno prilikom značajnog gubitka tečnosti i elektrolita (stroga dijeta sa ograničenim natrijumom ili produžena terapija diureticima), kod pacijenata čiji je krvni pritisak u početku nizak, u slučajevima stenozе renalne arterije, kongestivne srčane insuficijencije ili ciroze sa edemom i ascitom.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Blokiranje ovog sistema inhibitorom angiotenzin konvertujućeg enzima može stoga da dovede, posebno prilikom prvog davanja i tokom prve dvije nedelje terapije, do iznenadnog pada vrijednosti krvnog pritiska i/ili povećane koncentracije kreatinina u plazmi, što ukazuje da je došlo do funkcionalne bubrežne insuficijencije. Povremeno, mada rijetko, do ove pojave dolazi naglo i u različitim vremenskim intervalima.

U tim slučajevima terapiju treba započeti nižim dozama pa ih postepeno povećavati.

Renovaskularna hipertenzija

Terapija za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Međutim, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu biti od koristi kod pacijenata koji imaju simptome renovaskularne hipertenzije, čekaju na operaciju ili kod pacijenata kod kojih operacija nije moguća.

Terapija lijekom Roxiper kod pacijenata sa poznatom ili suspektom stenozom bubrežne arterije mora da se započne u bolničkom okruženju.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitore treba oprezno koristiti kod pacijenata sa opstrukcijom protoka iz lijeve komore.

Kašalj

Tokom primjene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima zabilježeni su slučajevi pojave suhog kašlja. On je karakterističan po svojoj upornosti i po tome što nestaje kada se povuče terapija. Treba uzeti u obzir jatrogenu etiologiju u slučaju javljanja ovog simptoma. Ako se propisivanje inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i dalje smatra prioritarnim, treba razmotriti nastavak terapije.

Intersticijalna bolest pluća

Kao izuzetak, sa nekim statinima zabilježeni su slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 4.8). Simptomi mogu da uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (zamor, gubitak težine i temperatura). Ako se posumnja da se kod pacijenta javila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti terapiju statinima.

Hepatalna encefalopatija

ACE inhibitori se veoma rijetko, osobito u slučaju neravnoteže elektrolita, dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i koji se razvija do fulminantne hepatičke nekroze, koja može napredovati do hepatičke kome, a (ponekad) i do smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore i kod kojih se javila žutica ili izraženi porast enzima jetre treba da prekinu uzimanje ACE inhibitora i da se na odgovarajući način medicinski prate (vidjeti odjeljak 4.8).

Kada je smanjena funkcija jetre, tiazidni diuretici i diuretici povezani sa tiazidom mogu da izazovu hepatičku encefalopatiju. Ukoliko do ovoga dođe, istog trenutka treba prekinuti sa davanjem diuretika.

Koncentracija natrijuma

Ovu koncentraciju treba provjeriti prije početka terapije, a zatim u redovnim intervalima. Svako liječenje diureticima može uzrokovati hiponatremiju, ponekad s vrlo ozbiljnim posljedicama. U početku smanjenje koncentracije natrijuma može da prođe asimptomatski i stoga je redovna provjera posebno važna. Ovo merenje treba češće raditi kod starijih pacijenata i kod pacijenata koji boluju od ciroze (vidjeti odjeljak 4.8 i 4.9).

Hiponatremija s hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak iona klorida može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: učestalost i stupanj ovog učinka su niski.

Produženje QT intervala

Pacijenti kod kojih je prisutan produžen QT interval takođe podležu riziku, bez obzira na to da li je uzrok urođen ili jatrogen. Hipokalemija, kao i bradikardija, djeluje kao faktor koji pospešuje nastanak

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

teških aritmija, posebno pojavu *torsades de pointes*, što može da ima fatalan ishod.

U svim slučajevima neophodna je učestala provjera koncentracije kalijuma. Prvo mjerenje koncentracije kalijuma u plazmi treba obaviti tokom prve nedelje nakon započinjanja terapije. Ukoliko su zabilježene niske vrijednosti kalijuma, potrebno ih je korigovati.

Koncentracija kalcijuma

Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidnim mogu da dovedu do smanjenja izlučivanja kalcijuma urinom i time do blagog i prolaznog povećanja koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može da bude u vezi sa nedijagnostikovanim hiperparatireoidizmom. Terapiju tada treba prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

Koncentracija glukoze u krvi

Mjerenje vrijednosti glukoze u krvi je važno kod pacijenata koji boluju od dijabetesa, posebno kada je koncentracija kalijuma niska.

Mokraćna kiselina

Sklonost ka napadima gihta je povećana kod hiperurikemičnih pacijenata.

Starije osobe

Prije započinjanja terapije treba procijeniti funkciju bubrega i odrediti koncentraciju kalijuma. Početnu dozu lijeka treba zatim prilagođavati prema tome na koji način se mijenjaju vrijednosti krvnog pritiska, posebno u slučajevima kada dolazi do gubitka tečnosti i elektrolita, kako bi se spriječila iznenadna hipotenzija.

Pacijenti koji boluju od ateroskleroze

Rizik od pojave hipotenzije postoji kod svih pacijenata, ali posebno treba voditi računa o pacijentima sa ishemičnim bolestima srca ili insuficijencijom cerebralne cirkulacije, kod kojih terapiju treba započeti sa nižom dozom lijeka.

Pacijenti sa dijabetesom

Kod bolesnika s dijabetesom mellitusom ovisnom o inzulinu (spontana sklonost ka povećanju razina kalija), liječenje treba započeti pod liječničkim nadzorom sa smanjenom početnom dozom.

Nivo šećera treba pažljivo da se prati kod pacijenata koji su ranije liječeni oralnim antidiabetičkim lijekovima ili insulinom, naročito tokom prvih nekoliko mjeseci terapije ACE inhibitorom (vidjeti odjeljak 4.5).

Postoje dokazi koji ukazuju na to da statini kao klasa podižu vrijednosti glukoze u krvi i kod nekih pacijenata, sa visokim rizikom od nastanka dijabetesa, mogu da dovedu do nivoa hiperglikemije za koji su potrebne formalne mjere za dijabetes. Ovaj rizik, međutim, nije dovoljno veliki u poređenju sa smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i zbog toga on ne treba da bude razlog za prekid terapije statinom. Pacijente sa rizikom (preprandijalna glukoza od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti i klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim smjernicama.

U studiji JUPITER zabilježena je ukupna frekvencija dijabetesa melitusa od 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom kod pacijenata sa preprandijalnom glukozom 5,6 do 6,9 mmol/L.

Srčano zatajivanje/teška srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen) ili pacijenata sa dijabetesom melitusom zavisnim od insulina (spontana sklonost ka povećanju koncentracije kalijuma), terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom sa smanjenom početnom dozom lijeka Roxiper. Ne treba prekidati terapiju beta-blokatorima kod pacijenata koji boluju od hipertenzije sa srčanom insuficijencijom; ACE inhibitore treba dodati beta-blokatorima.

Etničke razlike

PI Text031122 1	- Updated:	Page 9 of 35
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, dijeluje da je perindopril manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod crne populacije nego kod drugih populacija, vjerovatno zato što kod crne populacije preovladava stanje niskog nivoa renina.

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanje izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika azijskog porijekla u poređenju sa bijelom rasom (vidjeti odjeljake 4.2, 4.3 i 5.2).

Hirurgija/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu da dovedu do hipotenzije kada se primenjuje anestezija, posebno kada se kao anestetik koristi lijek sa hipotenzivnim potencijalom.

Stoga se preporučuje prekid terapije inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima sa dugotrajnim dejstvom, kao što je perindopril, jedan dan prije hirurške intervencije, ako je to moguće.

Sportisti

Sportisti bi trebalo da znaju da ovaj lijek sadrži aktivnu supstancu koja može da uzrokuje pozitivnu reakciju na doping testu.

Koroidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja rezultira koroidalnom efuzijom s oštećenjem vidnog polja, prolaznom kratkovidnošću i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid uzimanja lijeka što je brže moguće. Možda će trebati razmotriti hitne medicinske ili kirurške tretmane u slučaju da intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Dejstva na skeletne mišiće

Dejstva na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza zabilježena su kod pacijenata liječenih rosuvastatinom sa svim dozama, a naročito sa dozama > 20 mg. Zabilježeni su i veoma rijetki slučajevi rabdomiolize sa upotrebom ezetimiba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamske interakcije se ne mogu isključiti (vidjeti odjeljak 4.5) i savjetuje se oprez pri njihovoj kombinovanoj upotrebi. Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, stopa prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina nakon pojave lijeka na tržištu veća je sa dozom od 40 mg.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne treba mjeriti nakon fizičkog napora ili ukoliko postoji bilo koji relevantni uzrok povećanja vrednosti CK, jer je tako dobijene rezultate teško analizirati. Ako je nivo CK značajno povišen prije početka terapije (više od 5 puta veći od GGN) u roku od 5-7 dana treba sprovesti ponovno testiranje da bi se potvrdili rezultati. Ako ponovni test potvrdi CK prije početka terapije na nivou koji je više od 5 puta veći od GGN, ne treba započeti terapiju.

Prije terapije

Rosuvastatin, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Ovi faktori uključuju:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam,
- ličnu ili porodičnu anamnezu sa nasljednim oboljenjima mišića,
- ranija pojava mišićne toksičnosti sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili fibratima,
- zloupotreba alkohola,
- starost >70 godina,

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- situacije kada može doći do povećanih koncentracija u plazmi (vidjeti odjeljakke 4.2, 4.5 i 5.2),
- istovremena upotreba fibrata.

Kod ovih pacijenata korist terapije treba procijeniti u odnosu na rizik, a istovremeno se preporučuje kliničko praćenje. Ukoliko su vrijednosti CK značajno povišene ($> 5 \times \text{GGN}$), ne treba počinjati sa terapijom.

Za vrijeme terapije

Pacijentima treba reći da odmah prijave neobjašnjiv bol u mišićima, slabost ili grčeve, naročito ako su povezani sa osećajem slabosti ili temperaturom. Kod tih pacijenata treba mjeriti nivo CK. Terapiju treba prekinuti ako se nivo CK značajno poveća ($> 5 \times \text{GGN}$) ili ako su mišićni simptomi teški i prouzrokuju svakodnevnu nelagodnost (čak iako je nivo CK $\leq 5 \times \text{GGN}$). Ako simptomi nestanu i nivo CK se vrati na normalan, treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze sa najmanjom dozom i uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje nivoa CK nije obavezno kod asimptomatskih pacijenata. Veoma rijetko je bila zabilježena imunološki posredovana nekrotizirajuća mioopatija (IMNM) tokom i nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. Kliničke karakteristike IMNM-a su slabost proksimalnih mišića i povišena kreatin kinaza u serumu, koja se nastavlja uprkos prekidu terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza o povećanju dejstva na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata liječenih rosuvastatinom i istovremenom terapijom. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije bila je primjećena kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se daje istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila. Korist daljih promjena koncentracije lipida kombinovanom upotrebom rosuvastatina sa fibratima ili nijacinom treba pažljivo procijeniti u odnosu na potencijalni rizik ovih kombinacija. Doze od 30 mg i 40 mg je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (vidjeti odjeljakke 4.5 i 4.8).

Rosuvastatin ne bi trebalo koristiti kod pacijenata sa akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na mioopatiju ili kod onih koji imaju predispoziciju za razvoj bubrežne insuficijencije kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veće operacije, trauma, teški metabolički, endokrini i poremećaji elektrolita, ili nekontrolisani napadi).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada sistema RAAS nastala zbog kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je terapija sa dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, ona se smije sprovoditi isključivo pod ljekarskim nadzorom i uz često pomno praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Inhibitori proteaze

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu je primjećena kod ispitanika koji su dobijali rosuvastatin istovremeno sa različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji sa ritonavinom. Treba uzeti u obzir i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina kod pacijenata sa HIV infekcijom koji dobijaju inhibitore proteaze i potencijal za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom uvođenja i titracije doza rosuvastatina kod pacijenata koji se liječe inhibitorima proteaze.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Istovremena primjena sa inhibitorima proteaze se ne savetuje, osim ako se ne prilagodi doza rosuvastatina (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje bi mogle biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su kod rosuvastatina. U vrijeme propisivanja, bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih pomno nadzirati. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ovu reakciju, uzimanje Roxipera treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje.

4.5. Ako je pacijent razvio ozbiljnu reakciju kao što je SJS ili DRESS uz primjenu Roxipera, liječenje Roxiperom se ne smije ponovno započeti kod ovog bolesnika. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

U vezi sa perindoprilom i indapamidom

Istovremena primjena se ne preporučuje

Litijum: reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabilježeni su tokom istovremene terapije litijumom i ACE inhibitorima. Ne preporučuje se upotreba perindoprila u kombinaciji sa indapamidom sa litijumom, ali ako se ovakva kombinacija pokaže kao neophodna, koncentracije litijuma u serumu pacijenta treba pažljivo pratiti (vidjeti odjeljak 4.4).

Racekadotril: Zna se da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu da izazovu angioedem. Ovaj rizik može biti povećan kada se primenjuju zajedno sa racekadotrilom (lijek koji se koristi kod akutne dijareje).

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti odjeljak 4.4).

Istovremene primjene koje zahtevaju poseban oprez:

Baklofen: Pojačavanje antihipertenzivnog dejstva. Po potrebi treba pratiti krvni pritisak i bubrežnu funkciju i, ukoliko je neophodno, prilagođavati dozu antihipertenziva.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu $\geq 3g/dnevno$): kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (tj. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornom režimu doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni lijekovi NSAIL grupe), može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Istovremena upotreba ACE inhibitora i lijekova NSAIL grupe može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja renalne funkcije, uključujući i moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, kao i povećanja kalijuma u serumu, naročito kod pacijenta kod kojih je odranije renalna funkcija bila slabija. Ovu kombinaciju treba pažljivo primenjivati, naročito kod starijih osoba. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Istovremene primjene koje zahtevaju manji oprez:

Antidepresivi slični imipraminu (triciklični), neuroleptici: Povećano antihipertenzivno dejstvo i rizik od ortostatske hipotenzije (aditivno dejstvo).

U vezi sa perindoprilom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) nastala usljed kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

i smanjena funkcija bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primjenom samo jednog lijeka koji deluje na RAAS (vidjeti odjeljakke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji induciraju hiperkalemiju

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, u nekih bolesnika liječenih Roxiperom može se pojaviti hiperkalemija.

Neki lijekovi ili terapijske klase lijekova mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivni lijekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiperkalemije. Stoga se ne preporučuje kombinacija Roxipera s gore navedenim lijekovima. Ako je istovremena primjena indicirana, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često praćenje serumskog kalija.

Istovremena primjena je kontraindicirana (vidjeti odjeljak 4.3)

Aliskiren: Kod bolesnika s dijabetesom ili oštećenom bubrežnom funkcijom postoji rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta te povećanja mortaliteta.

Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama kao što je dijaliza ili hemofiltracija s nekim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti odjeljak 4.3.). Ako je potrebno takvo liječenje, potrebno je razmotriti primjenu drugačijeg tipa dijalizne membrane ili antihipertenzivnog lijeka druge klase.

Sakubitril/valsartan

Istovremena primjena ACE inhibitora i sakubitri/valsartana je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena se ne preporučuje

Aliskiren

Kod bolesnika koji nisu dijabetičari ili bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti (vidjeti odjeljak 4.4).

Istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzinskih receptora

U literaturi je zabilježeno da je kod bolesnika s utvrđenom aterosklerotičnom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s terminalnim oštećenjem organa istodobna terapija ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzin receptora povezana s većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom jednog lijeka renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Dvostruka blokada (npr. kombiniranjem ACE inhibitora s antagonistom receptora za angiotenzin II) trebala bi biti ograničena na pojedinačno definirane slučajeve uz pomno praćenje bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka (vidjeti odjeljak 4.4).

Estramustin: Rizik od povećanih nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Diuretici koji štede kalij (e.g. triamteren, amiloride ...), soli kalija: Hyperkalaemia (potentially lethal), especially in conjunction with renal impairment (additive hyperkalaemic effects) Stoga se ne preporučuje kombinacija perindopri/la s gore spomenutim lijekovima. Ako je istodobna primjena ipak indicirana, treba ih koristiti s oprezom i uz često praćenje serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio "Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu njegu".

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Co-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik od hipokalemije (vidjeti odjeljak 4.4).

Istovremene primjene koje zahtjevaju poseban oprez:

*Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemijski **agensis**) (zabilježeno sa kaptoprilom i enalaprilom):*

U epidemiološkim studijama je sugerirano da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi) može uzrokovati pojačani učinak snižavanja glukoze u krvi s rizikom od hipoglikemije. Čini se vjerojatnijim da će se ovaj fenomen dogoditi tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Diuretici koji ne štede kalij: Kod bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno oni koji imaju osiromašeni volumen i / ili sol može doći do prekomjernog sniženja krvnog tlaka nakon što započnu terapiju ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnih učinaka može se smanjiti prestankom uzimanja diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli prije početka terapije niskim i progresivnim dozama perindopрила.

U arterijskoj hipertenziji, kad je prethodno liječenje diureticima moglo prouzročiti depleciju soli / volumena, mora se ili prekinuti s davanjem diuretika prije uvođenja ACE inhibitora, a u takvom se slučaju može ponovno uvesti diuretik koji štedi kalij, ili se davanje ACE inhibitora mora započeti niskom dozom uz postupno povećavanje doze.

U kongestivnom zatajenju srca liječenom diureticima, ACE inhibitor treba uvoditi vrlo malom dozom, moguće nakon smanjenja doze pridruženog diuretika koji ne štedi kalij.

U svim se slučajevima tokom prvih nekoliko tjedana terapije ACE inhibitorima mora nadzirati bubrežna funkcija (razina kreatinina)

Diuretici koji štede kalij (eplerenone, spironolakton):

S eplerenonom ili spironolaktonom u dozama između 12,5 mg do 50 mg dnevno i s malim dozama ACE inhibitora:

U liječenju zatajenja srca II-IV klase (NYHA) s e젝cijskom frakcijom < 40% i prethodno liječeno ACE inhibitorima i diureticima petlje, rizik od hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, posebno u slučaju nepoštivanja preporuka o ovoj kombinaciji na recept. Prije uvođenja kombinacije, provjerite odsutnost hiperkalemije i oštećenja bubrežne funkcije. Preporučuje se pomno praćenje kalemije i kreatininemije u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno na početku, a nakon toga mjesečno.

Racekadotril

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) uzrokuju angioedem. Ovaj rizik može biti povećan ako se koristi istodobno s racekadotrilom (lijekom koji se koristi protiv akutnog proljeva).

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacijenti koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima mogu biti u povećanom riziku od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Istovremene primjene koje zahtjevaju manji oprez:

Antihipertenzivi i vazodilatatori:

Istovremena primjena ovih sredstava može povećati hipotenzivne učinke perindopрила. Istovremena primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak.

Alopurinol, citostatici ili imunosupresivni lijekovi, kortikosteroidi (sistemska primjena) ili prokainamid.

Istovremeno uzimanje ovih lijekova sa ACE inhibitorima može da poveća rizik od pojave leukopenije

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

(vidjeti odjeljak 4.4.).

Anestetiци: ACE inhibitori mogu da pojačaju hipotenzivno dejstvo pojedinih anestetika (vidjeti odjeljak 4.4.).

Zlato: Rijetko su zabilježene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo na licu, mučninu, povraćanje i hipotenziju) kod pacijenata na terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Povećani rizik od angioedema zbog smanjene aktivnosti gliptina uzrokovane dipeptidil peptidazom IV (DPP-IV) kod pacijenata koji su se istodobno liječili ACE inhibitorom.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

Ciklosporin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora i ciklosporina.

Preporučuje se praćenje kalija u serumu.

Heparin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina.

Preporučuje se praćenje kalija u serumu.

U vezi sa indapamidom

Istovremene primjene koje zahtjevaju poseban oprez:

Lijekovi koji izazivaju torsades de pointes: Zbog rizika od hipokalemije, indapamid treba oprezno primenjivati kada je povezan sa lijekovima koji su izazivali *torsades de pointes* kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramidi); antiaritmici klase III (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol); neki **antipsihotični fenotiazini** (npr. hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (pimozid); druge supstance kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija niskih

vrijednosti kalijuma i korekcija ukoliko je neophodno: praćenje QT intervala.

Lijekovi za snižavanje kalijuma (amfotericin B (IV put), sistemski glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemski put), tetrakosaktidi, stimulatívni laksativi): Povećan rizik od male koncentracije kalijuma (aditivno dejstvo). Praćenje koncentracije kalijuma i, po potrebi, njeno korigovanje; poseban oprez je neophodan u slučaju terapije kardiotoničnim glikozidima. Treba koristiti stimulatívne laksative.

Pripravci digitalisa: Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija predisponiraju toksičnim učincima digitalisa. Preporučuje se praćenje kalija, magnezija i EKG-a u plazmi te, ako je potrebno, prilagođavanje liječenja Kardiotonični glikozidi: Niska koncentracija kalija pogoduje toksičnim učincima kardiotoničnih glikozida. Potrebno je pratiti koncentraciju kalija i EKG te po potrebi ponovno procijeniti terapiju.

Alopurinol: Istovremeno liječenje indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol. *Istovremene primjene koje zahtjevaju manji oprez:*

Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren): Iako su racionalne kombinacije korisne u nekih bolesnika, hipokalemija ili hiperkalemija (osobito u bolesnika s zatajenjem bubrega ili dijabetesom) se ipak mogu pojaviti. Kalij u plazmi i EKG treba pratiti i, ako je potrebno, revidirati liječenje.

Metformin: Laktična acidoza zbog metformina usljed funkcionalne bubrežne insuficijencije u vezi sa

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

diureticima i posebno sa diureticima koji djeluju na petlju. Metformin se ne smije koristiti kada nivo kreatinina u plazmi pređe 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.

Kontrastna sredstva na bazi joda: U slučajevima dehidracije zbog primjene diuretika, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze kontrastnih sredstava na bazi joda. Potrebna je rehidracija prije primjene jodnih kontrasta.

Kalcijum (soli): Postoji rizik od povećane koncentracije kalcijuma zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.

Ciklosporin, takrolimus: Postoji rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promjene u koncentraciji ciklosporina u cirkulaciji, čak i kada nema gubitka soli i vode.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemskim putem): Redukcija antihipertenzivnog učinka (retencija soli i vode uzrokovana kortikosteroidima).

U vezi sa rosuvastatinom

Dejstvo istovremeno primenjenih drugih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uključujući transporter hepatičkog preuzimanja OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istovremena primjena rosuvastatina sa lijekovima koji inhibiraju ove transportne proteine može da dovede do povećanih koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidjeti odjeljakke 4.2, 4.4, i 4.5, Tabela 1).

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije rosuvastatinom i ciklosporinom, vrijednosti PIK za rosuvastatin su bile prosječno 7 puta veće od onih koje su primjećene kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tabelu 1). Rosuvastatin je kontraindikovano kod pacijenta koji istovremeno dobijaju ciklosporin (vidjeti odjeljak 4.3). Istovremena primjena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena primjena inhibitora proteaze može značajno da poveća izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tabelu 1). Na primjer, u farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i kombinovanog lijeka sa dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira / 100 mg ritonavira) kod zdravih dobrovoljaca bila je povezana sa povećanjem od približno tri puta i sedam puta za vrijednosti PIK i C_{max} rosuvastatina, tim redoslijedom. Istovremena primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može biti uzeta u obzir nakon pažljivog razmatranja prilagođavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (vidjeti odjeljakke 4.2, 4.4, i 4.5, Tabela 1).

Gemfibrozil i drugi lijekovi za snižavanje lipida: Istovremena primjena rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog povećanja vrijednosti C_{max} i PIK za rosuvastatin (vidjeti odjeljak 4.4).

Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije ne očekuju se farmakokinetički relevantne interakcije sa fenofibratima, međutim, mogu se javiti farmakodinamske interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i nijacin (nikotinska kiselina) u dozama za snižavanje lipida (veće ili jednake 1g/dnevno) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zato što oni mogu da izazovu miopatiju i kada se daju samostalno. Doze od 30 mg i 40 mg su kontraindikovane sa istovremenom upotrebom fibrata (vidjeti odjeljakke 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti sa dozom od 5 mg.

Ezetimib: Istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja od 1,2 puta PIK vrijednosti rosuvastatina kod hiperholesterolemičnih ispitanika (Tabela 1). Međutim, farmakodinamske interakcije, u svijetlu neželjenih dejstva, između rosuvastatina i ezetimiba ne mogu

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

se isključiti (vidjeti odjeljak 4.4).

Antacid: Istovremena primjena rosuvastatina sa suspenzijama antacida koje sadrže aluminijum i magnezijum hidroksid dovela je do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi od približno 50%. Ovo dejstvo je bilo smanjeno kada se antacid davao 2 sata posle rosuvastatina. Klinički značaj ove interakcije nije ispitan.

Eritromicin: Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je do smanjenja od 20% za PIK i smanjenja od 30% za C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija je možda izazvana povećanjem pokretljivosti creva prouzrokovanim eritromicinom.

Enzimi citohrom P450: Rezultati ispitivanja u *in vitro* i *in vivo* uslovima pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor citohrom P450 izoenzima. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat ovih izoenzima. Zbog toga se ne očekuju interakcije sa lijekovima kao posljedica metabolizma posredstvom citohroma P450. Nisu primjećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i ili flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Ticagrelor: Ticagrelor može utjecati na bubrežno izlučivanje rosuvastatina, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima, istovremena primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela je do smanjenja bubrežne funkcije, povećanja razine CPK i rabdmiolize. *Interakcije koje zahtjevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (vidjeti i Tabelu 1):* Kada je neophodna istovremena primjena rosuvastatina sa drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, moraju se prilagoditi doze rosuvastatina. Započnite sa dozom od 5 mg rosuvastatina jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (PIK) približno 2 puta ili veće. Maksimalna dnevna doza rosuvastatina se mora prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne bude veća od izloženosti sa dnevnom dozom rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez interreagujućih lijekova, na primjer, doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina sa kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 put).

Ako se primijeti da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od 2 puta, početnu dozu ne treba smanjivati, ali je potreban oprez ako se doza rosuvastatina povećava iznad 20 mg.

Tabela 1. Dejstva istovremeno primenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; u opadajućem redosljedu) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Dvostruko ili više od 2 puta povećanje AUC rosuvastatina

Režim doziranja međudjelujućih lijekova	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) jednom dnevno 15 dana	10 mg pojedinačna doza	7.4-fold ↑
Ciclosporin 75 mg BID to 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7.1-fold ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, pojedinačna doza	5.2-fold ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg pojedinačna doza	3.8-fold ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3.1-fold ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, pojedinačna doza	2.7-fold ↑

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Dvostruko ili više od 2 puta povećanje AUC rosuvastatina

Režim doziranja međudjelujućih lijekova	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2.6-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2.3-puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2.2-puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2.1-puta ↑
Clopidogrel 300 mg početak, a zatim 75 mg tokom 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2-puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1.9-puta ↑

Manje od 2 puta povećanje AUC rosuvastatina

Režim doziranja međudjelujućih lijekova	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC* rosuvastatina
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.6-puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1.5-puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.4-puta ↑
Dronedarone 400 mg BID	Nije primjenljivo	1.4-puta ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.4-puta ↑**
Ezetimibe 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1.2-puta ↑**

Smanjenje AUC rosuvastatina

Režim doziranja međudjelujućih lijekova	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC* rosuvastatina
Erythromycin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

*Podaci dati kao x-struka promjena predstavljaju jednostavan omjer između istovremene primjene i samog rosuvastatina. Podaci navedeni kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na sam rosuvastatin.

Povećanje je označeno kao ↑, bez promjene kao >, smanjenje kao “↓”.

**Provedeno je nekoliko studija interakcija pri različitim dozama rosuvastatina, tablica prikazuje najznačajniji omjer

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

Sljedeći medicinski proizvod/kombinacije nisu imali klinički značajan učinak na omjer AUC rosuvastatina pri istovremenoj primjeni: Aleglitazar 0,3 mg 7 dana; Fenofibrat 67 mg 7 dana TID doziranje; Flukonazol 200 mg 11 dana OD doziranje; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dana

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

BID doziranje; Ketokonazol 200 mg 7 dana BID doziranje; Rifampin 450 mg 7 dana OD doziranje; Silimarin 140 mg 5 dana TID doziranje.

Dejstvo rosuvastatina na istovremeno primenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, uvođenje terapije ili povećavanje doze rosuvastatina kod pacijenata koji istovremeno dobijaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može da dovede do povećanja međunarodnog normalizovanog odnosa (INR). Prekid terapije ili smanjivanje doze rosuvastatina može da dovede do smanjenja INR. U ovim situacijama, poželjno je odgovarajuće praćenje INR-a.

Oralna kontraceptivna sredstva/terapija za nadoknadu hormona (HRT): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnog kontraceptiva dovela je povećanja vrednosti PIK za etinil-estradiol od 26% i za norgestrel od 34%. Ovo povećanje nivoa u plazmi treba imati u vidu prilikom odabira doze oralnih kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za osobe koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i terapiju za nadoknadu hormona, ali se ne mogu isključiti slična dejstva. Ova kombinacija je u velikoj mjeri bila korištena kod žena u kliničkim ispitivanjima i bila je dobro tolerisana.

Drugi lijekovi:

Digoksin: Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije ne očekuju se klinički značajne interakcije sa digoksinom.

Fusidinska kiselina: Nisu sprovedene studije interakcije sa rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom. Kao i sa drugim statinima, događaji povezani sa mišićima, uključujući rabdomiolizu, bili su zabilježeni u iskustvima nakon pojave lijeka na tržištu kada su rosuvastatin i fusidinska kiselina davane istovremeno.

Zbog toga se ne preporučuje kombinacija rosuvastatina i fusidinske kiseline. Ako je moguće, preporučuje se privremeno obustavljanje terapije rosuvastatinom. Ako se ne može izbjeći, pacijenti se moraju pažljivo pratiti.

Pedijatrijska populacija

Stepen interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lijek Roxiper je kontraindikovano u periodu trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljakke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili odlučujući, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni

profil za upotrebu tokom trudnoće.

Kada se dijagnostikuje trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti alternativnu terapiju.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Poznato je da su toksična dejstva na fetus (oslabljena renalna funkcija, oligohidramnion, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (renalna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) rezultat izloženosti terapiji ACE inhibitorima u drugom i trećem trimestru (vidjeti odjeljak 5.3). Ako je do izloženosti došlo nakon drugog trimestra trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba provjeriti ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (vidjeti odjeljake 4.3 i 4.4).

Podataka ili nema ili su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće) o primjeni indapamida kod trudnih žena. Dugotrajna izloženost tiazidu tokom trećeg trimestra trudnoće može da smanji volumen plazme kod majke kao i uteroplacentalni protok krvi, što može da izazove fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Kao mjeru predostrožnosti, poželjno je izbjegavati uporabu indapamida tokom trudnoće.

Žene u reproduktivnom periodu moraju da sprovede odgovarajuće kontraceptivne mijere.

Pošto su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola ključni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze prevazilazi prednosti terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pružila su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti odjeljak 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom upotrebe ovog lijeka, terapiju treba hitno prekinuti.

Dojenje

Lijek Roxiper se ne preporučuje tokom perioda dojenja.

Pošto nema dostupnih podataka o upotrebi perindoprila tokom dojenja, on se ne preporučuje i prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbjednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, naročito tokom dojenja novorođenčadi i prerano rođenih beba.

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida / metabolita u majčino mlijeko. Može se javiti preosjetljivost na lijekove koji potječu od sulfonamida i hipokalemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad / dojenčad.

Indapamid je veoma sličan tiazidnim diureticima koji su bili povezani, tokom dojenja, sa smanjenjem ili čak supresijom laktacije. Indapamid se ne preporučuje tokom dojenja.

Rosuvastatin se izlučivao u mlijeko kod pacova. Nema podataka u vezi sa ekskrecijom u mlijeko majke kod ljudi. (vidjeti odjeljak 4.3).

Plodnost

Perindopril i indapamid

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale učinak na ženke i mužjake štakora (vidjeti odjeljak 5.3). Ne predviđaju se učinci na fertilitet kod ljudi.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Roxiper ne utiče direktno na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama, ali individualne razlike povezane sa niskim krvnim pritiskom mogu da se jave kod nekih pacijenata, posebno na početku terapije ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima.

Nisu sprovedene studije o uticaju rosuvastatina na sposobnost upravljanja motornim vozilom i

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

rukovanja mašinama. Međutim, na osnovu njegovih farmakodinamskih svojstava, nije verovatno da će rosuvastatin uticati na ove sposobnosti. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da se tokom terapije može javiti vrtoglavica.

Kao rezultat toga, može doći do smanjenja sposobnosti pacijenta da upravlja vozilom i rukuje mašinama.

4.8. Nuspojave

a Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljene opažene nuspojave jesu:

- s perindoprilom: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, oštećenje vida, vrtoglavica, šum u ušima, hipotenzija, kašalj, dispneja, bolovi u trbuhu, zatvor, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, **mišićni spazam** i astenija.
- s indapamidom: hipokalemija, reakcije preosjetljivosti, uglavnom dermatološke, kod ispitanika s predispozicijom na alergijske i astmatske reakcije i makulopapulozni osip.

b Tablično naveden popis nuspojava

Sljedeći neželjeni učinci mogli su se primijetiti tokom liječenja i rangirati prema sljedećoj učestalosti:

- Veoma često ($\geq 1/10$),
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- Veoma rijetko ($< 1/10.000$),
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava na pojedine sisteme organa:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Perindopril	Indapamid	Rosuvastatin
Infekcije i infestacije	Rinitis	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	Manje često*	-	-
	Agranulocitoza (pogledajte poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko	-
	Pancitopenija	Vrlo rijetko	-	-
	Leukopenija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Neutropenija (pogledajte odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
Poremećaji imunološkog sustava	Trombocitopenija (pogledajte odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Rijetko
	Preosjetljivost (reakcije, većinom dermatološke, kod osoba s predispozicijom za alergijske i astmatske reakcije)	-	Često	Rijetko

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Endokrini poremećaji	Diabetes mellitus ¹	-	-	Često
	Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.5)	Manje često*	-	-
	Hiperkalemija, reverzibilna kod prekida liječenja (pogledajte poglavlje 4.4)	Manje često*	-	-
	Hiponatremija (pogledajte poglavlje 4.4)	Manje često*	Manje često	-
	Hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko	-
	Hipokalemija (pogledajte poglavlje 4.4)	-	Često	-
	Hipohloremija	-	Rijetko	-
	Hipomagnezemija	-	Rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	Promijenjeno raspoloženje	Manje često	-	-
	Poremećaj spavanja	Manje često	-	Nepoznato
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-	-
	Depresija	Manje često	-	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često	-	Često
	Glavobolja	Često	Rijetko	Često
	Parestezija	Često	Rijetko	-
	Disgeuzija	Često	-	-
	Somnolencija	Manje često*	-	-
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato	-
	Periferna neuropatija	-	-	Nepoznato
	Polineuropatija	-	-	Vrlo rijetko
	Gubitak pamćenja	-	-	Vrlo rijetko
	Moždani udar, moguće sekundarno zbog prekomjerne hipotenzija kod visokorizičnih bolesnika (pogledajte odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
Mogućnost pojave hepatalne encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (pogledajte odjeljak 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato	-	
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato	-
	Miopija (pogledajte odjeljak 4.4)	-	Nepoznato	-
	Zamagljen vid	-	Nepoznato	-
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato	-
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često	Rijetko	-
	Tinitus	Često	-	-
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-	-
	Tahikardija	Manje često*	-	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	Angina pectoris (pogledajte poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijsku fibrilaciju)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Infarkt miokarda, moguće sekundarni zbog prekomjerne hipotenzije kod visokorizičnih bolesnika (pogledajte poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Torsade de pointes (potencijalno fatalno) (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom) (pogledajte odjeljak 4.4)	Često	Vrlo rijetko	-
	Vaskulitis	Manje često*	-	-
	Crvenjenje	Rijetko	-	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj (pogledajte odjeljak 4.4)	Često	-	Nepoznato
	Dispneja	Često	-	Nepoznato
	Bronhospazam	Manje često	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji probavnog sustava	Abdominalna bol	Često	-	Često
	Konstipacija	Često	Rijetko	Često
	Dijareja	Često	-	Nepoznato
	Dispepsija	Često	-	-
	Mučnina	Često	Rijetko	Često
	Povraćanje	Često	Manje često	-
	Suha usta	Manje često	Rijetko	-
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis (pogledajte poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Nenormalna funkcija jetre	-	Vrlo rijetko	-
	Žutica	-	-	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-	Manje često
	Osip	Često	-	Manje često
	Makulopapularni osip	-	Često	-
	Urtikarija (pogledajte poglavlje 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Angioedem (pogledajte poglavlje 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	-
	Purpura	-	Manje često	-
	Hiperhidroza	Manje često	-	-
	Fotosenzitivna reakcija	Manje često*	Nepoznato	-
	Pemfigoid	Manje često*	-	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato	-	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićni spazmi	Često	Nepoznato	-
	Moguće pogoršanje već postojećeg akutnog sistemskog eritemskog lupusa	-	Nepoznato	-
	Artralgija	Manje često*	-	Vrlo rijetko
	Mialgija	Manje često*	-	Često
	Slabost mišića	-	Nepoznato	-
	Miopatija (uključujući miozitis)	-	-	Rijetko
	Rabdomioliza	-	Nepoznato	Rijetko
	Sindrom sličan lupusu	-	-	Rijetko
	Ruptura mišića	-	-	Rijetko
	Poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom	-	-	Nepoznato
	Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	-	-	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Insuficijencija bubrega	Manje često	-	-
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	Vrlo rijetko	-
	Anurija/Oligurija	Rijetko	-	-
	Hematurija	-	-	Vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često	-
	Ginekomastija	-	-	Vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcija na mjestu primjene	Astenija	Često	-	Često
	Bol u prsima	Manje često*	-	-
	Iscrpljenost	Manje često*	-	-
	Periferni edem	Manje često*	-	Nepoznato
	Pireksija	Manje često*	-	-
	Umor	-	Rijetko	-
Pretrage	Povišena urea u krvi	Manje često*	-	-
	Povišen kreatinin u krvi	Manje često*	-	-
	Povišen bilirubin u krvi	Rijetko	-	-
	Povišeni jetreni enzimi	Rijetko	Nepoznato	Rijetko
	Sniženi hemoglobin i sniženi hematokrit (pogledajte poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Povišena glukoza u krvi	-	Nepoznato	Često
	Povišena mokraćna kiselina u krvi	-	Nepoznato	-
	QT elektrokarograma	-	Nepoznato	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	produljen (pogledajte poglavlje 4.5)			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Pad	Manje često*	-	

*Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivenih iz spontanijavljivanja.

¹ Učestalost će zavistiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (preprandijalna glukoza \geq 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Dodatne informacije u vezi sa rosuvastatinom

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Dejstva na bubrege: Proteinurija, otkrivena testiranjem pomoću kontrolnog štapića i pretežno tubularna po poreklu, primjećena je kod pacijenata koji su liječeni rosuvastatinom. Promjene proteina u urinu od „bez“ ili „tragova“ do „++“ ili više bile su primjećene kod <1% pacijenata u nekom trenutku tokom terapije sa dozama od 10 i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata liječenih sa 40 mg. Manje povećanje u promjeni sa „bez“ ili „tragova“ do „+“ bilo je primjećeno sa dozom od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjila ili nestala spontano, sa nastavkom terapije. Pregledom podataka iz kliničkih istraživanja i iskustava nakon pojave lijeka na tržištu do sada nije utvrđena uzročna povezanost proteinurije i akutnog ili progresivnog oboljenja bubrege.

Hematurija je bila primjećena kod pacijenata liječenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je učestalost pojave mala.

Dejstva na skeletne mišice: Dejstva na skeletne mišice npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza sa akutnom insuficijencijom bubrege ili bez nje zabilježena su kod pacijenata liječenih rosuvastatinom sa svim dozama, a naročito sa dozama > 20 mg.

Primjećeno je povećanje nivoa CK zavisno od doze kod pacijenata koji su uzimali rosuvastatin. U većini slučajeva ono je bilo blago, asimptomatsko i prolazno. Ako je nivo CK povišen (> 5 x GGN), terapiju treba prekinuti (vidjeti odjeljak 4.4).

Dejstva na jetru: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, primećeno je povećanje transaminaza zavisno od doze kod malog broja pacijenata koji su uzimali rosuvastatin. U većini slučajeva ono je bilo blago, asimptomatsko i prolazno.

Sa nekim statinima zabilježene su sljedeće nuspojave:

- seksualna disfunkcija,
- izuzetni slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

Stope prijavljivanja rabdomiolize i ozbiljnih događaja povezanih sa bubrezima i jetrom (koji se uglavnom sastoje od povećanih transaminaza jetre) veće su sa dozom od 40 mg.

Pedijatrijska populacija

Povećanje kreatin kinaze >10 x GGN i mišićni simptomi nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti češće su primjećeni kod dece i adolescenata nego kod odraslih u kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje (vidjeti odjeljak 4.4). Što se drugih stvari tiče, bezbjednosni profil rosuvastatina bio je sličan kod dece i adolescenata kao i kod odrasle populacije.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Dodatne informacije povezane s indapamidom

Opis odabranih nuspojava

Tokom studija faze II i III u kojima su uspoređivali indapamid 1,5 mg i 2,5 mg, analiza kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid 1,5 mg: Kalij u plazmi <3,4 mmol/l uočen je u 10 % bolesnika i < 3,2 mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 sedmica liječenja. Nakon 12 sedmica liječenja, prosječni pad kalija u plazmi bio je 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: Kalij u plazmi <3,4 mmol/l uočen je u 25 % bolesnika i < 3,2 mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 sedmice liječenja. Nakon 12 sedmica liječenja, prosječni pad kalija u plazmi bio je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najverovatnija neželjena reakcija koja se može javiti u slučajevima predoziranja jeste hipotenzija, ponekad praćena mučninom, povraćanjem, grčevima mišića, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može da se pogorša do anurije (usled hipovolemije). Može doći do poremećaja soli i vode (niske koncentracije natrijuma, niske koncentracije kalijuma).

Terapija

Ne postoji posebna terapija u slučaju predoziranja. Ako dođe do predoziranja, pacijenta treba liječiti simptomatski i, po potrebi, preduzeti suportivne mere. Prva mjera koju treba preduzeti jeste brzo uklanjanje ispiranjem želuca i/ili davanjem aktivnog uglja lijekova koji su uneseni u organizam, a zatim ponovno uspostavljanje ravnoteže tečnosti i elektrolita u specijalizovanom centru dok se ne vrate na normalu. Ako se razvije izražena hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama i spuštrenom glavom. Ukoliko je neophodno, može se dati intravenska infuzija izotoničnog rastvora ili se može primjeniti neki drugi metod koji dovodi do ekspanzije volumena. Treba pratiti funkciju jetre i nivo CK.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva koja smanjuju lipide; inhibitori HMG CoA reduktaze, druge kombinacije

ATC šifra: C10BX13

Lijek Roxiper predstavlja kombinaciju soli perindopril terc-butilamina, inhibitora enzima angiotenzinske konvertaze, indapamida, hlorosulfamoilnog diuretika i rosuvastatina, selektivnog i kompetitivnog inhibitora HMG-CoA reduktaze. Njegova farmakološka svojstva proističu od onih koja su vezana za pojedinačne sastojke kada se uzimaju odvojeno, a osim toga i od aditivnog sinergijskog delovanja perindopрила i indapamida kada se koriste u kombinaciji.

Mehanizam dejstva:

U vezi sa perindoprilom

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktorsku supstancu. Osim toga ovaj enzim stimuliše lučenje aldosterona u adrenalnom korteksu i stimuliše razgradnju bradikinina, vazodilatorske supstance, u neaktivne heptapeptide.

Ovo dovodi do:

- smanjenja sekrecije aldosterona,
- povećanja aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron više ne ispoljava negativnu povratnu spregu,
- smanjenja vrijednosti ukupnog perifernog otpora sa posebno izraženim dejstvom na vaskularno korito u mišićima i bubregu, bez prateće retencije soli i vode ili refleksne tahikardije prilikom hronične terapije.

Antihipertenzivna aktivnost perindopрила se takođe javlja kod pacijenata sa niskom ili normalnom koncentracijom renina.

Perindopril deluje kroz svoj aktivni metabolit, perindoprilat. Drugi metaboliti su neaktivni.

Perindopril smanjuje srčani rad:

- preko vazodilatornog efekta na vene, verovatno delujući na metabolizam prostaglandina: smanjenje prethodnog punjenja,
- smanjujući ukupni periferni otpor: smanjenje naknadnog punjenja.

Studije rađene na pacijentima koji su bolovali od srčane insuficijencije pokazale su:

- smanjenje pritiska punjenja leve i desne komore,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećan srčani udarni volumen i poboljšan srčani indeks,
- povećan lokalni protok krvi u mišiću.

Rezultati fizičkog testa takođe pokazuju poboljšanje.

U vezi sa indapamidom

Indapamid je sulfonamidni derivat sa indolovim prstenom, farmakološki srodan tiazidnoj grupi

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. On povećava urinarnu ekskreciju natrijuma i hlorida i, u manjoj mjeri, kalijuma i magnezijuma, stoga povećava ukupnu ekskreciju urina i ima antihipertenzivno dejstvo.

U vezi sa rosuvastatinom

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava stopu pretvaranja 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzima A u mevalonat, prethodnik holesterola. Primarno mjesto delovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelija, pojačavajući preuzimanje i katabolizam LDL-a i inhibira hepatičku sintezu VLDL-a, čime se smanjuje ukupni broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamski efekti

U vezi sa perindoprilom/indapamidom

Kod pacijenata koji boluju od hipertenzije, bez obzira na godine, kombinacija perindopril/indapamid pokazuje antihipertenzivno dejstvo zavisno od doze na dijastolni i sistolni arterijski pritisak u ležećem i stojećem položaju.

Njegovo antihipertenzivno dejstvo traje 24 sata. Smanjenje krvnog pritiska se održava kraće od mjesec dana bez tahifilakse, prekid terapije ne izaziva povratni efekat. Tokom kliničkih studija, istovremeno davanje perindoprila i indapamida dovodi do antihipertenzivnih dejstava sinergijske prirode u odnosu na davanje svakog lijeka pojedinačno.

U ispitivanju PICXEL, multicentičnom, randomiziranom, dvostruko slepom, aktivno kontrolisanom ispitivanju na osnovu ehokardiografije procenjivano je dejstvo kombinacije perindoprila/indapamida na hipertrofiju leve komore u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U ispitivanju PICXEL, hipertenzivni pacijenti sa HLK (definisano kao indeks mase lijeve komore (IMLK) > 120 g/m² kod muškaraca i > 100 g/m² kod žena) bili su slučajnim uzorkom raspoređeni da primaju ili perindopril od 2 mg/indapamid od 0,625 mg ili enalapril od 10 mg jednom dnevno, tokom terapije od godinu dana. Doza se prilagođava u skladu sa odgovorom krvnog pritiska, do 8 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo 34% ispitanika ostalo je na terapiji 2 mg perindoprila/0,625 mg indapamida (naspram 20% sa 10 mg enalapрила). Na kraju terapije, IMLK je bio značajno više smanjen u grupi sa perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m²) nego u grupi sa enalaprilom (-1,1 g/m²) u svim randomiziranim populacijama pacijenata. Razlika između grupa u promjeni IMLK bila je -8,3 (95% CI (-11,5-5,0), p < 0,0001). Bolje dejstvo na IMLK bilo je postignuto sa 8 mg perindoprila/2,5 mg indapamida.

Kada je u pitanju krvni pritisak, procenjena srednja razlika između grupa u randomiziranoj populaciji bila je -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) za sistolni krvni pritisak i -2,3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) za dijastolni krvni pritisak, tim redosledom, u korist grupe sa perindoprilom/indapamidom.

U vezi sa perindoprilom

Perindopril je aktivan u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene ili teške. Smanjenje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska se može zabilježiti i u ležećem i u stojećem položaju. Antihipertenzivno dejstvo nakon jedne doze je maksimalno između 4 do 6 sati nakon davanja i održava se u naredna 24 sata. Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja enzima angiotenzinske konvertaze u toku 24 sata, približno 80%.

Kod pacijenata kod kojih se javio odgovor, normalne vrijednosti krvnog pritiska postižu se nakon mjesec dana i održavaju se bez tahifilakse.

Prilikom prekidanja terapije nema ponovnog vraćanja simptoma.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Perindopril poseduje vazodilatatorne karakteristike i vraća elastičnost glavnih arterijskih stabala, popravljajući histomorfometrijske promjene u arterijama koje pružaju otpor i ublažava hipertrofiju lijeve komore. Ukoliko je neophodno, dodavanje tiazidnog diuretika deluje aditivno sinergijski.

Kombinacija inhibitora enzima angiotenzinske konvertaze sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koji prisutan kada se diuretici koriste samostalno.

Podaci kliničkog ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

U dva velika ispitivanja - Globalno istraživanje ishoda stalne terapije samim telmisartanom i u kombinaciji sa ramiprilom (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - ONTARGET) i Nefropatija kod dijabetesa (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - VA NEPHRON--D), kontrolisana placebom, ispitivana je primjena ACE inhibitora sa blokatorima receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih oboljenja, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 praćenim dokazima o oštećenju ciljnih organa. VA NEPHRON--D je bilo ispitivanje sa pacijentima sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova ispitivanja su pokazala da nema značajnog korisnog dejstva na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je zabilježen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE -inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se zbog toga ne smiju istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Ispitivanje aliskirena kod dijabetesa tipa 2 korištenjem ishoda za kardiovaskularna i bubrežna oboljenja (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - ALTITUDE) bilo je osmišljeno da ispita korisna dejstva dodavanja aliskirena u standardnu terapiju sa ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili češći u grupi koja je dobijala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobijala placebo, a ozbiljni neželjeni događaji i ispitivani neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su češće zabilježeni u grupi sa aliskirenom nego u grupi sa placebom.

U vezi sa indapamidom

Indapamid, kao monoterapija, ima antihipertenzivno dejstvo koje traje 24 sata. Ovo dejstvo se javlja pri dozama u kojima su diuretska svojstva minimalna.

Njegovo antihipertenzivno dejstvo proporcionalno je poboljšanju arterijske komplijanse i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora. Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve komore. Kada se prekorači doza tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidnim, antihipertenzivno dejstvo dostiže svoj plato, dok neželjena dejstva nastavlja da se uvećavaju. Ukoliko terapija nema efekta, dozu ne treba povećavati.

Osim toga, pokazalo se da prilikom kratkotrajnog, srednjeg i dugotrajnog davanja pacijentima koji boluju od hipertenzije, indapamid:

- nije imao uticaja na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-holesterola i HDL-holesterola,
- nema uticaja na metabolizam ugljenih hidrata, čak ni kod hipertenzivnih pacijenata koji boluju od dijabetesa.

U vezi sa rosuvastatinom

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL-holesterol, ukupni holesterol i trigliceride i povećava HDL-holesterol. On snižava i ApoB, neHDL-h, VLDL-h, VLDL-tg i povećava ApoA-I (vidjeti Tabelu 3). Rosuvastatin takođe snižava odnose LDL-h/HDL-h, ukupni h/HDL-h i neHDL-h/HDL-h te ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Odgovor na dozu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tipa IIa i IIb)

PI Text031122 1	- Updated:	Page 29 of 35
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

(prilagođen prosiječan procenat promjene u odnosu na početni nivo)

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

Terapijsko dejstvo je postignuto u roku od nedelju dana nakon započinjanja terapije, a 90% maksimalnog odgovora dostignuto je za 2 nedelje. Maksimalni odgovor se obično dostiže za 4 nedelje i održava se nakon toga.

Rosuvastatin je efikasan kod odraslih osoba sa hiperholesterolemijom, sa hipertrigliceridemijom ili bez nje, bez obzira na rasu, pol ili starost, kao i kod posebnih populacija kao što su pacijenti sa dijabetesom ili porodičnom hiperholesterolemijom.

Na osnovu podataka udružene faze III, pokazalo se da je rosuvastatin efikasan u liječenju većine pacijenata sa hiperholesterolemijom tipa IIa i IIb (prosječna vrijednost prije terapije LDL-h oko 4,8 mmol/l) do priznatih ciljnih vrijednosti Evropskog udruženja za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society - EAS; 1998); oko 80% pacijenata liječenih sa 10 mg dostiglo je ciljnu vrijednost prema EAS za nivo LDL-h (< 3 mmol/L).

U velikom ispitivanju, 435 pacijenta sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dobijalo je rosuvastatin od 20 mg do 80 mg u režimu forsirane titracije. Pokazalo se da sve doze imaju korisna dejstva na parametre lipida i postizanje ciljnih vrednosti. Nakon titracije na dnevnu dozu od 40 mg (12 nedelja terapije), LDL-h je bio smanjen za 53%. 33% pacijenata dostiglo je smjernice EAS za nivo LDL-h (< 3 mmol/L).

U otvorenom ispitivanju sa forsiranom titracijom kod 42 pacijenta sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom praćen je odgovor na rosuvastatin 20/40 mg. U ukupnoj populaciji, prosječno smanjenje LDL-h bilo je 22%.

U kliničkim ispitivanjima sa ograničenim brojem pacijenata, pokazalo se da rosuvastatin ima aditivno dejstvo u snižavanju triglicerida kada se koristi u kombinaciji sa fenofibratom i u povećavanju nivoa HDL-h kada se koristi u kombinaciji sa niacinom (vidjeti odjeljak 4.4).

U multicentričnom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju kontrolisanom placebo (METEOR), 984 pacijenata između 45 i 70 godina starosti sa malim rizikom od koronarne bolesti srca (definisano kao Framingamski rizik <10% preko 10 godina), sa prosječnim LDL-h od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ali sa subkliničkom aterosklerozom (otkriveno mjerenjem debljine intime-medije - CIMT) slučajnim uzorkom su raspoređeni da primaju rosuvastatin od 40 mg jednom dnevno ili placebo, tokom 2 godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu napredovanja maksimalne CIMT za 12 lokacija na karotidi u poređenju sa placebo za -0,0145 mm/godišnje [95% interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Promjena u odnosu na početno stanje bila je -0,0014 mm/godišnje (-0,12% godišnje (bez značaja)) za rosuvastatin u poređenju sa progresijom od +0,0131 mm/godišnje (1,12% godišnje (p<0,0001)) za placebo. Direktna povezanost između smanjenja CIMT i smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja još uvek nije pokazana. Populacija ispitivana u studiji METEOR ima mali rizik od koronarne bolesti srca i ne predstavlja ciljnu populaciju za rosuvastatin od 40 mg. Dozu od 40 mg treba prepisivati samo pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom koji imaju visok kardiovaskularni rizik (vidjeti odjeljak 4.2).

U studiji Opravdanost upotrebe statina u primarnoj prevenciji: intervencijsko ispitivanje rosuvastatina (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Evaluating Rosuvastatin - JUPITER), procjenjivano je dejstvo rosuvastatina na pojavu većih događaja aterosklerotičnog oboljenja kardiovaskularnog sistema kod 17.802 muškaraca (≈ 50 godina) i žena (≈ 60 godina).

Učesnici studije su slučajnim uzorkom raspoređeni da primaju placebo (n=8.901) ili rosuvastatin od 20 mg, jednom dnevno (n=8.901) i praćeni su tokom perioda od prosečno 2 godine.

Koncentracija LDL-holesterola bila je smanjena za 45% ($p < 0,001$) u grupi sa rosuvastatinom u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo.

U *post hoc* analizama podgrupa ispitanika sa visokim rizikom sa Framingamskim skorom rizika $> 20\%$ (1.558 ispitanika) prije početka terapije, došlo je do značajnog smanjenja kombinovanih krajnjih ishoda kardiovaskularne smrtnosti, moždanog udara i infarkta miokarda ($p = 0,028$) sa terapijom rosuvastatinom u poređenju sa placebom. Apsolutno smanjenje rizika u stopi događaja na 1.000 pacijent-godina bilo je 8,8. Ukupan mortalitet nije bio promijenjen u ovoj grupi sa visokim rizikom ($p = 0,193$). U post-hoc analizama podgrupa ispitanika (ukupno 9.302 ispitanika) sa osnovnim SCORE rizikom $\approx 5\%$ prije početka terapije (ekstrapolirano tako da se uključe ispitanici stariji od 65 godina), došlo je do značajnog smanjenja kombinovanih krajnjih ishoda kardiovaskularne smrtnosti, moždanog udara i infarkta miokarda ($p = 0,0003$) sa terapijom rosuvastatinom u poređenju sa placebom. Apsolutno smanjenje rizika u stopi događaja na 1.000 pacijent-godina bilo je 5,1. Ukupan mortalitet nije bio promjenjen u ovoj grupi sa visokim rizikom ($p = 0,076$).

U studiji JUPITER 6,6% ispitanika koji su dobijali rosuvastatin i 6,2% onih koji su dobijali placebo prekinulo je upotrebu ispitivanog lijeka zbog neželjenih dejstva. Najčešća neželjena dejstva koja su dovela do prekida lečenja bila su: mijalgija (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo) i osip (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo). Najčešća neželjena dejstva sa stopom većom ili jednakom kao kod placebo bila su infekcija urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin, 8,6% placebo), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin, 7,2% placebo), bol u leđima (7,6% rosuvastatin, 6,9% placebo) i mijalgija (7,6% rosuvastatin, 6,6% placebo).

Primjena u pedijatriji

Nema dostupnih podataka o primjeni Roxipera kod djece.

5.2. Farmakokinetički podaci

U vezi sa perindoprilom

Resorpcija i bioraspoloživost

Poslije oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju u roku od 1 sat. Poluvrijeme eliminacije perindoprila u plazmi je 1 sat.

Unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, time i bioraspoloživost, stoga perindopril terc- butilamin treba primenjivati oralno u obliku pojedinačne dnevne doze, ujutru prije obroka. *Distribucija*

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilat za proteine plazme je 20%, uglavnom za angiotenzin konvertujući enzim, ali je to zavisno od doze.

Biotransformacija

Perindopril je lijek. Dvadeset sedam procenata primjenjene doze perindoprila dospje u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, perindopril daje pet metabolita, koji su svi aktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se dostiže u roku od 3 do 4 sata.

Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da je odnos doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi linearan.

Izlučivanje

Perindoprilat se eliminiše urinom i terminalno poluvrijeme eliminacije nevezane frakcije iznosi

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

približno 17 sati, dovodeći do stabilnog stanja u roku od 4 dana.

Starije osobe

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa srčanom ili renalnom insuficijencijom.

Oštećenje bubrega

Poželjno je prilagođavanje doze kod renalne insuficijencije, u zavisnosti od stepena težine oštećenja (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata dijalizom je 70 mL/min.

Ciroza

Kinetika perindopriila je izmijenjena kod pacijenata sa cirozom jetre; kod njih je hepatični klirens osnovnog molijekula smanjen za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

U vezi sa indapamidom

Resorpcija

Indapamid se brzo i u potpunosti resorbuje iz digestivnog trakta.

Maksimalna koncentracija u plazmi se kod ljudi dostiže poslije približno sat vremena nakon oralne primjene ovog lijeka.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je 79%.

Izlučivanje

Poluvrijeme eliminacije je između 14 sati i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovljeno davanje ne dovodi do akumulacije lijeka. Eliminiraju se uglavnom preko urina (70% od doze) i fecesa (22 %) u formi inaktivnog metabolita.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika nije izmijenjena kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

U vezi sa rosuvastatinom

Resorpcija

Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi se dostižu približno 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin se ekstenzivno preuzima u jetri, koja je primarno mjesto sinteze holesterola i klirensa LDL-h. Volumen distribucije rosuvastatina je približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, uglavnom albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin podliježe ograničenom metabolizmu (približno 10%). Ispitivanja *in vitro* metabolizma pomoću humanih hepatocita pokazala su da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam zasnovan na citohromu P450. CYP2C9 je bio glavni uključeni izoenzim, sa 2C19, 3A4 i 2D6 uključenim u manjoj meri. Osnovni identifikovani metaboliti bili su N-desmetil metaboliti i laktoni. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan nego rosuvastatin dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Udio rosuvastatina u inhibitornoj aktivnosti HMG-CoA reduktaze u cirkulaciji veći je od 90%.

Izlučivanje

Približno 90% doze rosuvastatina se neizmijenjeno ekskretuje u fecesu (sastavljeno od apsorbirane i neapsorbirane supstance) a preostali dio se ekskretuje u urinu. Približno 5% se ekskretuje neizmijenjeno u urinu. Poluvrijeme eliminacije u plazmi je približno 20 sati. Poluvrijeme eliminacije se ne povećava sa većim dozama. Geometrijske sredina klirensa u plazmi je približno 50 litara/sat

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

(koeficijent varijacije 21,7%). Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, hepatičko preuzimanje rosuvastatina uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatičku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se srazmjerno sa dozom. Nema izmjena u farmakokinetičkim parameterima nakon višestrukih dnevnih doza.

Starost i pol

Nema klinički značajnih dejstva starosti ili pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom bila je slična kao kod odraslih dobrovoljaca (vidjeti „Pedijatrijska populacija“ ispod).

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala povećanje od približno 2 puta srednjih vrednosti PIK i Cmax kod ispitanika azijskog porekla (iz Japana, Kine, Filipina, Vijetnama i Koreje) u poređenju sa bijelom rasom; Kod Azijata indijskog porekla javilo se povećanje od približno 1,3 puta veće od srednjih vrednosti PIK i Cmax. Rezultati populacione farmakokinetičke analize nisu pokazali klinički značajne razlike u farmakokinetici između bijele i crne rase.

Oštećenje bubrega

U studiji sa ispitanicima sa različitim stupnjevima oštećenja bubrega, blago do umjereno oboljenje bubrega nije imalo uticaja na koncentraciju rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Ispitanici sa teškim oboljenjem bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) imali su 3 puta veću koncentraciju u plazmi i 9 puta veću koncentraciju N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Stabilno stanje koncentracije rosuvastatina u plazmi kod ispitanika koji idu na hemodijalizu bilo je približno 50% veće u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje jetre

U studiji sa ispitanicima sa različitim stupnjevima oštećenja jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika sa Child-Pugh skorom 7 ili nižim. Međutim, kod dva ispitanika sa Child-Pugh skorom 8 i 9 javila se povećana sistemska izloženost koja je bila najmanje 2 puta veća u poređenju sa ispitanicima sa nižim Child-Pugh skorom. Nema iskustava sa ispitanicima sa Child- Pugh skorom iznad 9.

Genetski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi genotipa SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su sa većom izloženosti rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ovi rezultati vezani za genotipove nisu utvrđeni u kliničkoj praksi, ali za pacijentima za koje se zna da imaju ove vrste polimorfizma preporučuju se niže dnevne doze rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom starosti između 10 i 17 godina nisu u potpunosti okarakterisani. Malo farmakokinetičko ispitivanje sa rosuvastatinom (davanim u obliku tableta) sa 18 pedijatrijskih pacijenata ukazuje na to da je izloženost pedijatrijskih pacijenata slična izloženosti kod odraslih pacijenata. Osim ovoga, rezultati ukazuju na to da se ne očekuje velika devijacija od proporcionalnosti doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

U vezi sa perindoprilom/indapamidom

Kombinacija perindopril/indapamid ima blago povećanu toksičnost u odnosu na njene sastavne dijelove. Djeluje da renalne manifestacije nisu pojačane kod pacova. Međutim, kombinacija dovodi do gastrointestinalne toksičnosti kod pasa i toksična dejstva na majku deluju da su povećana kod pacova (u poređenju sa perindoprilom).

I pored svega toga, ova neželjena dejstva se javljaju pri dozama koje se kreću u sasvim bezbjednim granicama u odnosu na terapijske doze.

Pretklinička ispitivanja koja su odvojeno izvršena sa perindoprilom i indapamidom nisu pokazala genotoksični, kancerogeni ili teratogeni potencijal. Reproductivne toksikološke studije nisu pokazale embriotoksičnost ili teratogenost, a plodnost nije bila narušena. U vezi sa rosuvastatinom

Pretklinički podaci o rosuvastatinu ne ukazuju na posebnu opasnost po ljude na osnovu konvencionalnih studija o bezbjednosnom farmakološkom, genotoksičnom i kancerogenom potencijalu. Specifični testovi za dejstva na hERG nisu sprovedeni. Neželjene reakcije koje nisu primjećene u kliničkim ispitivanjima, ali su se javile kod životinja pri nivou izloženosti koji sličan kliničkom nivou izloženosti bile su sljedeće - u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza: histopatološke promjene na jetri, verovatno usljed farmakološkog dejstva rosuvastatina, bile su primjećene kod miševa i pacova i u manjoj meri sa dejstvima na žučnu kesu kod pasa, ali ne i kod majmuna. Osim ovoga, testikularna toksičnost je primjećena kod majmuna i pasa pri većim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očigledna kod pacova, sa smanjenom veličinom i težinom mladunaca i stopom preživljavanja pri dozama koje su bile toksične za majku, kada je sistemska izloženost bila nekoliko puta veća od terapijskog nivoa izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete: Celuloza, mikrokristalna (E460) Krosповidon (tip A)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat (E572)

Pomoćne supstance u filmom obloženoj tableti:

- 10 mg/4 mg/1,25 mg, 20 mg/4 mg/1,25 mg i 20 mg/8 mg/2,5 mg film tablete

Polivinilalkohol

Titan-dioksid (E171) Makrogol

Talk (E553b)

Gvožđe(III)-oksid, crveni

(E172) Gvožđe(III)-oksid, crni

(E172) Gvožđe(III)-oksid, žuti

(E172)

- 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obloženoj tableti

Polivinilalkohol

Titan-dioksid

(E171) Makrogol

Talk (E553b)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

1.3.1	Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Rok upotrebe 3 godine

6.3. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lijek čuvajte pri temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.4. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: Blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 film tableta.
Roxiper je dostupan u kutijama koje sadrže 30 filmom obloženih tableta.

6.5. Uputstva za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.6. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Krka Farma d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125A, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ROXIPER filmom obložena tableta 20 mg/4 mg/1,25 mg, x30: 04-07.3-1-955/19 od 24.12.2019.
ROXIPER filmom obložena tableta 10 mg/4 mg/1,25 mg, x30: 04-07.3-1-954/19 od 24.12.2019.
ROXIPER filmom obložena tableta 20 mg/8 mg/2,5 mg, x30: 04-07.3-1-956/19 od 24.12.2019.
ROXIPER filmom obložena tableta 10 mg/8 mg/2,5 mg, x30: 04-07.3-1-989/19 od 24.12.2019.