

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

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Pixoroso 10 mg/4 mg filmsko obložene tablete
 Pixoroso 10 mg/8 mg filmsko obložene tablete
 Pixoroso 20 mg/4 mg filmsko obložene tablete
 Pixoroso 20 mg/8 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pixoroso 10 mg/4 mg filmsko obložene tablete

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

Pixoroso 10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

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

Pixoroso 20 mg/4 mg filmsko obložene tablete

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

Pixoroso 20 mg/8 mg filmsko obložene tablete

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Pixoroso 10 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako S1 na eni strani tablete. Velikost: premer približno 9 mm.

Pixoroso 10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rjavkasto rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako S2 na eni strani tablete. Velikost: premer približno 11 mm.

Pixoroso 20 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Oranžkasto roza, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako S3 na eni strani tablete. Velikost: premer približno 11 mm.

Pixoroso 20 mg/8 mg filmsko obložene tablete

Temno roza, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako S4 na eni strani tablete. Velikost: premer približno 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Pixoroso je indicirano kot nadomestno zdravljenje za tiste bolnike, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo rosuvastatina in perindoprila v enakem odmerku kot v tej kombinaciji, za zdravljenje hipertenzije pri odraslih bolnikih, za katere se ocenjuje, da imajo visoko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek (za preprečevanje večjih srčno-žilnih dogodkov) ali z enim od naslednjih sočasnih stanj:

- primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tipa IIb),
- homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Običajno odmerjanje je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni primerno za začetno zdravljenje.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo opraviti s posameznima učinkovinama.

Bolniki morajo med zdravljenjem z zdravilom Pixoroso nadaljevati s standardno dieto za zniževanje holesterola.

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Pixoroso se lahko uporablja pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 60 ml/min in ni primerno za bolnike z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri teh bolnikih se priporoča individualna titracija posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je uporaba rosuvastatina kontraindicirana ne glede na velikost odmerka (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejši

Uporabo zdravila Pixoroso pri starejših bolnikih je treba prilagoditi njihovem ledvičnemu delovanju (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravilo Pixoroso uporabljati previdno. Zdravilo Pixoroso je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pixoroso pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Rasa

Sistemska izpostavljenost je bila večja pri Azijcih (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Genetski polimorfizmi

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

Sočasno zdravljenje

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

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

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Pixoroso je treba vzeti v enkratnem odmerku enkrat na dan zjutraj pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- anamneza angioedema po jemanju drugih zaviralcev ACE;
- prirojeni ali idiopatski angioedem;
- aktivna jetrna bolezen, tudi nepojasnjeno dolgotrajno povečanje transaminaz v serumu ali povečanje ravni transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (ZMN);
- huda ledvična okvara (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min);
- pomembna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4);
- miopatija;
- sočasno prejetje kombinacije sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5);
- sočasno prejetje ciklosporina;
- sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Pixoroso se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5);
- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5);
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustreznih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za rosuvastatin in perindopril veljajo tudi za zdravilo Pixoroso.

Učinki na jetra

Rosuvastatin je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA previdno uporabljati pri bolnikih, ki prekomerno uživajo večje količine alkohola in/ali imajo v anamnezi jetrno bolezen. Priporočena je preiskava jetrnega delovanja pred zdravljenjem in po treh mesecih zdravljenja z rosuvastatinom. Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba pred začetkom zdravljenja z rosuvastatinom zdraviti osnovno bolezen.

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje do fulminantne jetrne nekroze in (včasih) smrti. Mehanizem tega sindroma ni poznan.

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

Zaradi učinka rosuvastatina in perindoprila je zdravilo Pixoroso kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo ali nepojasnenim vztrajnim povečanjem ravni transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvaro jeter in pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter, je treba zdravilo Pixoroso uporabljati previdno. Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo opraviti s posameznima učinkovinama.

Bolniki, pri katerih se med jemanjem zdravila Pixoroso pojavi zlatenica ali izrazito zvišanje jetrnih encimov, morajo zdravilo Pixoroso prenehati jemati, zdravnik pa jih mora ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Učinki na skeletne mišice

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

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

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

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

Merjenje kreatin-kinaze

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

Med zdravljenjem

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

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo

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

miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Pixoroso prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

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

Zdravila Pixoroso ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč. Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Pixoroso in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

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

Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba rosuvastatin nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

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

Zaviralci proteaz

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

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če

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

sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Bolniki s sladkorno boleznijo

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

V študiji JUPITER je bila skupna pogostnost sladkorne bolezni v skupini, ki je prejela rosuvastatin, 2,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 2,3 %, sladkorna bolezen se je pojavila predvsem pri bolnikih z vrednostjo glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l.

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

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Pixoroso pride do epizode nestabilne angine pectoris (hujše ali ne), je treba pred nadaljevanjem zdravljenja pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja.

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Bolj verjetna je pri bolnikih, ki so v stanju hipovolemije zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali ki imajo hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem s pridruženim okvaro ledvičnega delovanja ali brez nje so opazili simptomatsko hipotenzijo. Pogostejše se pojavi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, s hiponatriemijo ali ledvično okvaro. Bolnike s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba nadzorovati na začetku zdravljenja, pa tudi pri spreminjanju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Enako je treba nadzorovati tudi bolnike z ishemično srčno ali možgansko-žilno boleznijo. Preveliko znižanje krvnega tlaka pri teh bolnikih lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

V primeru hipotenzije je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu po potrebi dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav po uravnavi tlaka in povečanju volumna plazme. Pri nekaterih bolnikih z zastojnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se med zdravljenjem z zdravilom Pixoroso lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovano in večinoma zaradi njega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Pixoroso.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija

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

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Zdravilo Pixoroso ni primerno za bolnike z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri teh bolnikih se priporoča individualna titracija posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.2).

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so jemali zaviralce ACE, so po prekinitvi zdravljenja ugotavljali večinoma reverzibilno povečanje serumskih vrednosti sečnine in kreatinina. Povečanje serumskih vrednosti sečnine in

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

kreatinina je pogostejše pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem. Pri bolnikih, ki imajo tudi ledvično-žilno hipertenzijo, se poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične odpovedi. Zdravljenje takih bolnikov začnemo pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Zdravljenje z diuretiki lahko dodatno poslabša zgoraj navedena stanja, zato ga je treba v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Pixoroso prekiniti in spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne ledvično-žilne bolezni sta se večinoma malo in prehodno povečali serumski vrednosti sečnine in kreatinina, še posebej kadar so jemali perindopril hkrati z diuretikom. To se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo. V tem primeru bo morda treba zmanjšati odmerek posameznih učinkovin in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali z zdravilom Pixoroso.

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

Bolniki na hemodializi

Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih na dializi z visokoprepustnimi membranami, ki so sočasno jemali zaviralce ACE. Pri takih bolnikih je treba uporabiti drugačno dializno membrano ali antihipertenzivno zdravilo druge skupine.

Presaditev ledvic

Pri zdravljenju bolnikov, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni izkušenj z uporabo zdravila Pixoroso.

Ledvično-žilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Preobčutljivost/angioedem

O angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla so redko poročali pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom (glejte poglavje 4.8). To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. Če se pojavi angioedem, je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in bolnikovo stanje spremljati, dokler ne izginejo vsi simptomi. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, se je stanje običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so se pri odpravljanju simptomov kot koristni izkazali antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrten. Angioedem jezika, glotisa ali grla, ki lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj zdraviti. Zdravljenje lahko vključuje adrenalin in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti. Bolnika skrbno nadzorujemo, dokler vsi simptomi dokončno ne izginejo.

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

O intestinalnem angioedemu so redko poročali pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (s slabostjo in bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih tudi ni bilo predhodnega obraznega angioedema in imeli so normalne ravni esteraze C-1. Angioedem so

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

diagnosticirali s postopki kot sta abdominalna CT in ultrazvok ali med kirurškim posegom, simptomi pa so po prekinitvi zaviralca angiotenzinske konvertaze izginili.

Intestinalni angioedem je treba upoštevati v diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE in poročajo o bolečinah v trebuhu.

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindoprila. Če je zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan ustavljeno, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se redko lahko med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom pojavijo življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako aferezo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med postopkom desenzibilizacije (npr. s strupom kože krlincev) pojavijo anafilaktoidne reakcije. Z začasno ukinitvijo zaviralca ACE pred vsako desenzibilizacijo se tem reakcijam lahko izognemo, vendar se ob ponovni nenamerni izpostavitvi ponovijo.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Poročali so o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji, ki so se pojavile med zdravljenjem z zaviralci ACE. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih zapletov nevtropenijo redko opazimo. Perindopril je treba izredno previdno dajati bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, med sočasnim imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh otežujočih dejavnikov, zlasti če bolniki že imajo obstoječo okvaro ledvičnega delovanja. Pri nekaterih bolnikih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če perindopril uporabljate pri teh bolnikih, se priporoča redno spremljanje števila levkocitov. Bolnike je treba poučiti, naj zdravniku sporočijo pojav kateregakoli znaka okužbe (npr. vneto žrelo ali zvišano telesno temperaturo).

Rasa

Farmakokinetične študije kažejo večjo izpostavljenost rosuvastatinu pri Azijcih v primerjavi z belci (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Kot velja za preostale zaviralce ACE, je lahko perindopril manj učinkovit v zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, morda zaradi večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina pri črnski populaciji s hipertenzijo.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o kašlju, ki je značilno neproduktiven, trdovraten, in ki po prenehanju zdravljenja mine. Kašelj, ki ga sproži zaviralec ACE, je treba upoštevati v diferencialni diagnozi kašlja.

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

Kirurgija/anestezija

Perindopril lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo s sredstvom, ki povzroča hipotenzijo, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavre tvorbo angiotenzina II. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki je posledica opisanega mehanizma, jo pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povišanje vrednosti kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znatno. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično popuščanje, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke (zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo), sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (na primer spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), kalijevih nadomestkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali pa sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povišanjem vrednosti kalija v serumu (na primer heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev. Jemanje kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do znatnega povišanja vrednosti kalija v serumu.

Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, ki so lahko smrtno. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če je sočasna uporaba katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin primerna, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z litijem

Kombinacija litija in perindoprila na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Primarni aldosteronizem

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila Pixoroso z drugimi zdravili niso izvedli, čeprav so bile študije opravljene ločeno z rosuvastatinom in perindoprilom. Rezultati teh študij so navedeni spodaj.

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

Povezano z rosuvastatinom

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

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

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

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

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in gemfibrozila sta se za dvakrat povečali C_{max} in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4).

Podatki iz raziskav o interakcijah kažejo, da pomembnejše farmakokinetične interakcije s fenofibratom niso verjetne, možne pa so farmakodinamične interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki znižajo raven lipidov (v odmerkih 1 g na dan ali več), pri sočasnem jemanju z zaviralci reduktaze HMG-CoA povečajo verjetnost pojava miopatije, kar je verjetno posledica tega, da povzročajo miopatijo tudi pri samostojnem jemanju. Odmerek po 40 mg je za sočasno dajanje s fibratom kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki se morajo začeti zdraviti s 5 mg tabletami.

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

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

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

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

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

CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) ni.

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

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

Če se izkaže, da zdravilo poveča vrednost AUC rosuvastatina za manj kot 2-krat, začetnega odmerka ni treba zmanjšati, toda v primeru povečanja odmerka rosuvastatina na več kot 20 mg je potrebna previdnost.

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

Dvakratno ali več kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina		
Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratna ↑
Ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratna ↑
Darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratna ↑
Regorafenib 160 mg, 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratna ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratna ↑
Roksadustat 200 mg vsak drugi dan	10 mg, enkratni odmerek	2,9-kratna ↑
Velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratna ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratna ↑
/dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni		
Simeprevir 150 mg 1x/dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,8-kratna ↑
Teriflunomid	ni na voljo	2,5-kratna ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratna ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	2,2-kratna ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratna ↑
Tafamidis 61 mg 2x/dan 1. in 2. dan nato 1x/dan od 3. do 9. dneva	10 mg, enkratni odmerek	2,0-kratna ↑

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

Kapmatinib 400 mg 2x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,1-kratna ↑
Klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratna ↑
Fostamatinib 100 mg 2x/dan	20 mg, enkratni odmerek	2-kratna ↑
Manj kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina		
Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Febuksostat 120 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	1,9-kratna ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratna ↑
Eltrombopag 75 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratna ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-kratna ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratna ↑
Dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-kratna ↑
Itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratna ↑**
Ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg, 1x/dan, 14 dni	1,2-kratna ↑**
Zmanjšanje vrednosti AUC rosuvastatina		
Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
Baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓
* Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in uporabo rosuvastatina samega. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.		
Povečanje je označeno kot "↑" in zmanjšanje kot "↓".		
** Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina, preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje.		
AUC = površina pod krivuljo, 1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan, 3x/dan = trikrat na dan, 4x/dan = štirikrat na dan		

Naslednja zdravila/kombinacije zdravil v primeru sočasne uporabe niso klinično pomembno vplivala/vplivale na razmerje vrednosti AUC rosuvastatina: aleglitazar 0,3 mg, odmerjanje 7 dni; fenofibrat 67 mg, odmerjanje 7 dni 3x/dan; flukonazol 200 mg, odmerjanje 11 dni 1x/dan; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, odmerjanje 8 dni 2x/dan; ketokonazol, odmerjanje 200 mg 7 dni 2x/dan; rifampin, odmerjanje 450 mg 7 dni 1x/dan; silimarin, odmerjanje 140 mg 5 dni 3x/dan.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

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

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

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

kliničnih preskušanj pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

Druga zdravila

Digoksin: Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z digoksinom.

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

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

Povezano s perindoprilom

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

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindoprila. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

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

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

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

Ekstrakorporealna zdravljenja: Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom,

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

zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.

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

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

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

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

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), kalij (soli): Hiperkaliemija (potencialno smrtna), zlasti v povezavi z okvaro ledvic (dodatni hiperkaliemični učinki).

Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba kljub temu indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij: Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Jemanje perindoprila ob litiju ni priporočljivo, če je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

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

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

Diuretiki, ki ne zadržujejo kalija: Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindoprila. Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne zadržujejo kalija se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerke postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju zdravljenem z diuretikom je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne zadržuje kalija.

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

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

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

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

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan: Sočasno jemanje zaviralcev ACE z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih, zaviralci COX-2 in neselektivnimi NSAR) lahko zmanjša antihipertenzivni učinek. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in NSAR lahko vodi v povečano tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z akutno ledvično odpovedjo, in v povečanje koncentracije kalija v serumu, predvsem pri bolnikih s slabšim predhodnim ledvičnim delovanjem. Pri sočasnem jemanju je potrebna previdnost, predvsem pri starejših bolnikih. Bolnikom je treba dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju ledvičnega delovanja, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost:

Antihipertenzivi in vazodilatatorji: Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča antihipertenzivni učinek perindoprila. Sočasno jemanje nitroglicerina, drugih nitratov ali drugih vazodilacijskih zdravil lahko dodatno zniža krvni tlak.

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

Simpatomimetiki: Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

Zlato: Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, in injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (kot simptomi se pojavljajo rdečica obraza, slabost, bruhanje in hipotenzija).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Pixoroso uporabljati ustrezna kontracepcijska sredstva (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Na podlagi obstoječih podatkov o posameznih učinkovinah, kot je opisano spodaj, je zdravilo Pixoroso kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Rosuvastatin

Ker so holesterol in druge snovi, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, je nevarnost morebitnih škodljivih posledic zaviranja reduktaze HMG-CoA večja od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Iz raziskav na živalih je na voljo malo podatkov o toksičnih učinkih na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi,

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

ga mora takoj prenehati uporabljati.

Perindopril

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

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja. Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Na podlagi obstoječih podatkov o posameznih učinkovinah, kot je opisano spodaj, je zdravilo Pixoroso kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Rosuvastatin

Omejeni podatki iz objavljenih poročil kažejo, da je rosuvastatin prisoten v materinem mleku.

Rosuvastatin se izloča v mleko podgan. Zaradi mehanizma delovanja rosuvastatina obstaja potencialno tveganje za neželene učinke pri dojenčku.

Perindopril

Ker podatkov o uporabi perindoprila med dojenjem ni, se perindopril ne priporoča. Priporoča se alternativno zdravljenje z boljšim varnostnim profilom, še zlasti ob dojenju nedonošenčka ali novorojenčka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Pixoroso ni.

Pri uporabi rosuvastatina ni znanih učinkov na plodnost.

Perindopril ne vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Pixoroso na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti rosuvastatina je malo verjetno, da bi vplival na to sposobnost. Perindopril neposredno ne vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom.

Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost za vožnjo motornega vozila ali delo s stroji pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pixoroso.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila:

Neželeni učinki, ki so se pojavili med uporabo rosuvastatina, so bili večinoma blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je zaradi njih zdravljenje prekinilo manj kot 4 % bolnikov. Varnostni profil perindoprila je skladen z varnostnim profilom zaviralcev ACE: Najpogostejši neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah s perindoprilom so: omotica, glavobol,

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

parestezije, vrtoglavica, motnje vida, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, disgevizija, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični krči in astenija.

Seznam neželenih učinkov v preglednici:

Med zdravljenjem z rosuvastatinom in perindoprilom ali ko so jih dajali ločeno, so opažali naslednje neželene učinke in jih razvrstili po klasifikaciji MedDRA, glede na organski sistem in navedene kategorije pogostnosti:

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

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		rosuvastatin	perindopril
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	-	zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	-	občasni*
	agranulocitoza ali pancitopenija	-	zelo redki
	levkopenija/nevtropenija	-	zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6PDH (glukoza-6-fosfat dehidrogenaza) (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	redki	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom	redki	-
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen	pogosti	-
	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	-	redki
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*
Psihiatrične motnje	motnje razpoloženja	-	občasni
	motnje spanja	neznana pogostnost	občasni
	zmedenost	-	zelo redki
	depresija	neznana pogostnost	občasni
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti
	glavobol	pogosti	pogosti
	parestezije	-	pogosti

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

	disgevizija	-	pogosti
	zaspanost	-	občasni*
	sinkopa	-	občasni*
	periferna nevropatija	neznana pogostnost	-
	polinevropatija	zelo redki	-
	izguba spomina	zelo redki	-
	možganska kap, verjetno kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	miastenija gravis	neznana pogostnost	-
Očesne bolezni	motnje vida	-	pogosti
	očesna miastenija	neznana pogostnost	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertiglavica	-	pogosti
	tinitus	-	pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	-	občasni*
	tahikardija	-	občasni*
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	aritmija	-	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
Žilne bolezni	hipotenzija (in učinki, povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti
	vaskulitis	-	občasni*
	zardevanje	-	redki
	Raynaudov fenomen	-	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost	pogosti
	dispneja	neznana pogostnost	pogosti
	bronhospazem	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti
	zaprtost	pogosti	pogosti
	driska	neznana pogostnost	pogosti
	dispepsija	-	pogosti
	navzea	pogosti	pogosti
	bruhanje	-	pogosti
	suha usta	-	občasni
	pankreatitis	redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	zlatenica	zelo redki	-
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni	pogosti
	izpuščaji	občasni	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	občasni

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

	4.4)		
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	-	občasni
	hiperhidroza	-	občasni
	preobčutljivostna reakcija na svetlobo	-	občasni*
	pemfigoid	-	občasni*
	poslabšanje psoriaze	-	redki*
	multiformni eritem	-	zelo redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	neznana pogostnost	-
	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)	neznana pogostnost	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	-	pogosti
	artralgija	zelo redki	občasni*
	mialgija	pogosti	občasni*
	miopatija (vključno z miozitisom)	redki	-
	rabdomioliza	redki	-
	sindrom, podoben lupusu	redki	-
	ruptura mišice	redki	-
	bolezni tetiv, včasih zapleti zaradi rupture	neznana pogostnost	-
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija	neznana pogostnost	-
Bolezni sečil	ledvično popuščanje	-	občasni
	akutna ledvična odpoved	-	redki
	anurija/oligurija	-	redki
	hematurija	zelo redki	
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	-	občasni
	ginekomastija	zelo redki	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	pogosti
	bolečina v prsih	-	občasni*
	splošno slabo počutje	-	občasni*
	periferni edem	neznana pogostnost	občasni*
	zvišana telesna temperatura	-	občasni*
Preiskave	povečanje vrednosti sečnine v krvi		občasni*
	povečanje vrednosti kreatinina v krvi	-	občasni*
	povečanje vrednosti bilirubina v krvi	-	redki
	povečanje vrednosti jetrnih encimov	redki	redki
	zmanjšane vrednosti hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
Poškodbe, zastrupitve in	padec	-	občasni*

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

zapleti pri posegih			
---------------------	--	--	--

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

Dodatne informacije, povezane z rosuvastatinom

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

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Učinki na skeletne mišice: O učinkih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji (vključno z miozitisom) in, redko, rabdomiolizi z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, so poročali pri jemanju vseh odmerkov rosuvastatina, še zlasti pa pri odmerkih, ki so bili večji od 20 mg. Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili z velikostjo odmerka povezano zvišanje ravni CK. Povečanje je bilo večinoma blago, nesimptomatsko in prehodno. Če se raven CK zviša (na več kot petkratno ZMN), je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

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

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

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

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

Dodatne informacije, povezane s perindoprilom

Klinična preskušanja

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le poročila o hudih neželenih učinkih. Doživelo jih je malo bolnikov: 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril in 12 (0,2 %) od 6107 bolnikov, ki so jemali placebo. Ob perindoprilu so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Ob perindoprilu je v primerjavi s placebom več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali drugačnega neprenašanja: 6,0 % (n = 366) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo 2,1 % (n = 129).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Pixoroso pri ljudeh ni.

Rosuvastatin:

Simptomi in zdravljenje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju rosuvastatina ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba jetrno delovanje in raven CK. Hemodializa predvidoma ni učinkovita.

Perindopril:

Simptomi:

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotičnost, anksioznost in kašelj.

Zdravljenje:

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida / fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestimo v položaj za šok. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali kateholaminov. Perindopril se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z rezistentno bradikardijo vstavimo srčni spodbujevalnik. Neprekinjeno je treba spremljati bolnikove življenjske znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov v kombinaciji z drugimi zdravili, oznaka ATC: C10BX21.

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

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Rosuvastatin

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

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

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

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

Rosuvastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša raven holesterola HDL. Zniža tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne HDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih v VLDL, in zviša raven ApoA-I (glejte preglednico 2). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne HDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

Preglednica 2: Učinek odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

odmere k	N	holesterol LDL	skupni holesterol	holesterol HDL	trigliceridi	holesterol neHDL	apoB	apoA-I
placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Perindopril

Perindopril je zaviralec ACE, encima, ki angiotenzin I pretvarja v angiotenzin II. ACE ali kininaza pa je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikina v neaktivni heptapeptid. Zaviranje ACE zmanjša raven angiotenzina II v plazmi, tako poveča plazemsko aktivnost renina (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje vodi tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno v tkivu (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere neželene učinke teh zdravil (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindoprila ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Klinična učinkovitost in varnost:

Obolevnost in umrljivost, povezani z zdravilom Pixoroso, nista bili raziskani.

Rosuvastatin

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

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

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

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

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

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

V multicentričnem dvojno slepem s placebom nadzorovanem kliničnem preizkušanju (METEOR) so 984 preiskovancev, starih 45 do 70 let, z majhnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (tveganje po framinghamski študiji manj kot 10 % v 10 letih) in srednjo vrednostjo holesterola LDL 4 mmol/l (154,5 mg/dl), a s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline intime medije karotidne arterije – DIM), naključno razvrstili na zdravljenje s 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali na jemanje placeba dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene DIM na 12 mestih karotidne arterije za $-0,0145$ mm na leto (95-odstotni interval zaupanja: $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$). V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščno letno vrednostjo $-0,0014$ mm ($-0,12$ % na leto; neznčilna razlika), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen napredovala za $+0,0131$ mm na leto ($1,12$ % na leto; $p < 0,0001$). Neposredna povezava med zmanjšanjem DIM in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni še ni bila dokazana. V skupini preiskovancev, ki so bili vključeni v raziskavo METEOR, je bilo tveganje za srčno-žilne bolezni majhno, zato ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje s 40 mg rosuvastatina. Odmerek po 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

V preskušanju za utemeljitev uporabe statinov v primarni preventivi: intervencijsko preskušanje za oceno rosuvastatina (JUPITER), so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov aterosklerotične srčno-žilne bolezni ocenili pri 17.802 moških (starost 50 let ali več) in ženskah (starost 60 let ali več).

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

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

V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno framinghamsko oceno tveganja več kot 20 % (1558 preiskovancev), so ugotovili značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,028$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 8,8. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,193$). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9302 preiskovanca), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE 5 % ali več (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so ugotovili značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,0003$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 5,1. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p =$

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

0,076).

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

Perindopril

Perindopril je učinkovit pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Zmanjšata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže ali stoje.

Perindopril zmanjša periferni žilni upor in tako zniža zvišani krvni tlak. Pri tem se poveča periferni krvni pretok brez povečanja srčne frekvence.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, stopnja glomerulne filtracije (GFR) pa običajno ostane nespremenjena.

Največji antihipertenzivni učinek doseže v 4 do 6 urah po enkratnem odmerku, učinek zdravila traja najmanj 24 ur: najmanjši učinki znašajo od 87 do 100% največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na zdravilo, doseže normalizacijo krvnega tlaka v enem mesecu in jo lahko vzdržuje brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila se ne pojavi fenomen preobrata.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje kot vazodilatator. Izboljša prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v majhnih arterijah.

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom se učinka obeh zdravil seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazida tudi zmanjša tveganje za pojav hipokalemije kot posledico zdravljenja z diuretiki.

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Ni podatkov o uporabi zdravila Pixoroso pri otrocih.

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij z zdravilom Pixoroso za vse podskupine pediatrične populacije pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov ter zdravljenju dislipidemije in hipertenzije (za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezano z rosuvastatinom

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Linearnost

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

Starost in spol

Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih.

Rasa

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

Okvara ledvic

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do

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

zmerno huda ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, N-demetilnega presnovka pa devetkrat večja. Uravnotežena koncentracija rosuvastatina je bila pri ljudeh na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvara jeter

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

Genetski polimorfizmi

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

Povezano s perindoprilom

Absorpcija

Po peroralni uporabi se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovna doba perindoprila v plazmi je ena ura.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata nastane še pet neaktivnih presnovkov perindoprila. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah. Uživanje hrane zmanjša pretvorbo v perindoprilat in tako tudi biološko uporabnost, zato priporočamo jemanje terc-butilaminijevega perindoprilata enkrat na dan, zjutraj, pred jedjo.

Linearnost

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

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi je 20-%, večinoma se veže na angiotenzinsko konvertazo, in je odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končna razpolovna doba nevezane frakcije je približno 17 ur, ravnovesno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

Starejši

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je odmerek priporočljivo prilagoditi glede na stopnjo

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

popuščanja (kreatininski očistek).
Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Bolniki s cirozo

Kinetika perindopрила se spremeni pri bolnikih s cirozo, njihov jetrni očistek osnovne molekule se zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije z zdravilom Pixoroso niso bile izvedene.

Povezano z rosuvastatinom

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

Povezano s perindoprilom

Kronična toksičnost

V raziskavah kronične peroralne toksičnosti (pri podganah in opicah) so opazili reverzibilne poškodbe ledvic, ki so bile tarčni organ.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje in učinek na plodnost

Študije toksičnega vpliva na razmnoževanje (pri podganah, miših, kuncih in opicah) niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar pa se je pri skupini zaviralcev ACE pokazalo, da povzročijo neželene učinke na pozni razvoj plodu, kar ima za posledico plodovo smrt ali prirojene okvare pri glodavcih in kuncih: opazili so ledvične lezije in povečano umrljivost ob skotitvi in po njej. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah.

Karcinogeneza, mutageneza

V raziskavah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenih učinkov zdravila. V dolgoročnih raziskavah pri podganah in miših niso ugotavljali kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

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

Filmska obloga

- Pixoroso 10 mg/4 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec

- Pixoroso 10 mg/8 mg filmsko obložene tablete

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

- Pixoroso 20 mg/4 mg filmsko obložene tablete

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

- Pixoroso 20 mg/8 mg filmsko obložene tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/25/03208/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 6. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 3. 2025