КРАТКА ХАРАКТЕРЕСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20180255/56157/58
Разрешение № BG/MA/MP 68371-Y / 07-04-2025
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Роксипер 10 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки
Роксипер 20 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки
Роксипер 10 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки
Роксипер 20 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки

Roxiper 10 mg/4 mg/1.25 mg film-coated tablets
Roxiper 20 mg/4 mg/1.25 mg film-coated tablets
Roxiper 10 mg/8 mg/2.5 mg film-coated tablets
Roxiper 20 mg/8 mg/2.5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Роксипер 10 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*rosuvastatin calcium*), 4 mg трет-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

Роксипер 20 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*rosuvastatin calcium*), 4 mg трет-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

Роксипер 10 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*rosuvastatin calcium*), 8 mg трет-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Роксипер 20 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) (*rosuvastatin calcium*), 8 mg трет-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

филмирана таблетка (таблетка)

Роксипер 10 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки
Червеникавокафяви, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно означение PIR1 от едната страна на таблетката. Диаметър: приблизително 7,5 mm (очертан чрез щанцоване).

Роксипер 20 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки
Почти розови, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно означение PIR2 от едната страна на таблетката. Диаметър: приблизително 10 mm (очертан чрез щанцоване).

Роксипер 10 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки
Светлорозови, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно означение PIR3 от едната страна на таблетката. Диаметър: приблизително 10 mm (очертан чрез щанцоване).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Роксипер 20 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки
Бледо розово-кафяви, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно означение PIR4 от едната страна на таблетката. Диаметър: приблизително 10 mm (очертан чрез щанцоване).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Роксипер е показан за заместителна терапия при възрастни пациенти, адекватно контролирани с розувастатин, периндоприл и индапамид, прилагани едновременно в същите дози както в комбинацията за лечение на есенциална хипертония и едно от следните съпътстващи състояния: първична хиперхолестеролемия (тип IIa, включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия), смесена дислипидемия (тип IIb) или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Роксипер е една таблетка на ден, за предпочитане приемана сутрин и преди хранене.

Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за начална терапия.

Преди преминаване към Роксипер, пациентите трябва да бъдат контролирани на стабилните дози на отделните компоненти, приемани едновременно. Дозата на Роксипер трябва да се базира на дозите на отделните компоненти на комбинацията към момента на преминаване.

Ако се налага промяна на дозировката за някое от активните вещества на фиксираната комбинация поради някаква причина (напр. новодиагностицирано свързано заболяване, промяна на състоянието на пациента или поради лекарствено взаимодействие), трябва отново да се приложат отделните компоненти, за да се определи дозировката.

Пациенти в старческа възраст
Пациентите в старческа възраст могат да бъдат лекувани след като се вземат предвид бъбречната функция и отговора на кръвното налягане.

Бъбречно увреждане
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), лечението е противопоказано. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) Роксипер в дози 10 mg/8 mg/2,5 mg и 20 mg/8 mg/2,5 mg е противопоказан. Роксипер не е подходящ за пациенти с креатининов клирънс < 60 ml/min. При тези пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти (вж. точка 4.4). Обичайното медицинско проследяване включва често мониториране на нивата на креатинин и калий.

Чернодробно увреждане
При тежко чернодробно увреждане лечението е противопоказано. Роксипер е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).
При пациенти с умерено чернодробно увреждане не се налага промяна на дозата.
Няма повишение на системната експозиция на розувастатин при пациенти с резултати 7 или по-ниски по скалата на Child-Pugh. Наблюдава се, обаче, повишена системна експозиция при пациенти с резултати 8 и 9 по скалата на Child-Pugh (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

да вземе предвид оценката на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Липсва опит при лица с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh.

Раса
При лица от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Генетичен полиморфизъм
Известни са специфични типове на генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). При пациенти, за които е известно, че имат такива специфични типове на полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Съпътстваща терапия
Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и ако е необходимо, да се обмисли временно прекратяване на терапията с розувастатин. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от съпътстващото лечение и корекции на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация
Роксипер не трябва да се прилага при деца и юноши, тъй като ефикасността и поносимостта на Роксипер не са установени при деца и юноши.

Начин на приложение
Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Свързани с компонента розувастатин:
- Свръхчувствителност към розувастатин.
- Активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, превишаващо три пъти горната граница на нормата (ULN).
- Пациенти с миопатия.
- Пациенти, приемащи едновременно комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).
- Пациенти, приемащи едновременно циклоспорин.
- По време на бременност и кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи подходящи контрацептивни мерки.

Свързани с компонента периндоприл:
- Свръхчувствителност към периндоприл или към някой друг АСЕ-инхибитор.
- Анамнеза за ангиоедем (едем на Quincke), свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременното приложение на Роксипер с продукти, съдържащи алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Роксипер не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4)

Свързани с компонента индапамид:
- Свръхчувствителност към индапамид или към някой друг сулфонамид.
- Чернодробна енцефалопатия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Хипокалиемия.

Свързани с Роксипер:
Всички противопоказания, свързани с всеки един от монокомпонентите, изброени по-горе, трябва да се прилагат и за Роксипер.
- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min)
- Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) Роксипер в дози 10 mg/8 mg/2,5 mg и 20 mg/8 mg/2,5 mg

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, Роксипер не трябва да се прилага при:
- Пациенти на диализа.
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Литий
Обикновено не се препоръчва комбинирането на литий с комбинацията на периндоприл и индапамид (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия
Съобщава се за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, които приемат ACE-инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко възниква неутропения. Периндоприл трябва да се прилага с изключителна предпазливост при пациенти с колагенозно-съдово заболяване, пациенти на имуносупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице предшестващо нарушена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако периндоприл се прилага при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да се инструктират да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. възпалено гърло, треска) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертония
При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеоза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекуван с ACE инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функцция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Свръхчувствителност/ангиоедем
Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се случи по всяко време в хода на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

лечението. В такива случаи приложението на периндоприл трябва незабавно да се преустанови и да се назначи подходящо проследяване, което да осигури пълно отзвучаване на симптомите преди изписването на пациента. В случаите, когато отокът се ограничава до лицето и устните, състоянието обикновено отзвучава без лечение, въпреки че приложението на антихистамини помага за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, създаващо риск от обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи подходящо лечение, което може да включва подкожно приложение на разтвор на епинефрин 1:1 000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване проходимостта на дихателните пътища на пациента.

Съобщава се, че при чернокожите пациенти, които приемат ACE-инхибитори, има по-висока честота на поява на ангиоедем, в сравнение с нечернокожите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с ACE-инхибитор, може да са изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем, докато приемат ACE-инхибитор (вж. точка 4.3).

Рядко се съобщава за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с ACE-инхибитори. Тези пациенти се оплакват от болка в корема (с или без гадене и повръщане); в някои случаи липсва предшестващ ангиоедем на лицето, а нивата на естераза C-1 са нормални. Ангиоедемът е диагностициран с помощта на процедури, включващи абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптомите отзвучават след спиране на ACE-инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациентите на ACE-инхибитори с болка в корема.

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с NEP-инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

<u>Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация</u>
Има единични съобщения за пациенти, приемащи ACE-инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на лечение за десенсибилизация с отрова на ципокрили насекоми (пчели, оси). ACE-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при алергични пациенти, лекувани с десенсибилизация, и да се избягват при тези, подложени на имунотерапията с отрова. Тези реакции обаче могат да се предотвратят чрез временно прекратяване на ACE-инхибитора поне 24 часа преди лечението при пациенти, нуждаещи се както от ACE-инхибитори, така и от десенсибилизация.

<u>Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL)</u>
В редки случаи при пациенти, приемащи ACE-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на лечението с ACE-инхибитор преди всяка афереза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациенти на хемодиализа
При пациенти на диализа с високопропускливи мембрани (напр. AN 69®) и едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор, се съобщава за анафилактоидни реакции. При тези пациенти трябва да се обмисли използването на различен тип диализна мембрана или на друг клас антихипертензивно средство.

Първичен алдостеронизъм
Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

Хипокалиемия
Изчерпването на калия с хипокалиемия е основен риск при приложението на тиазидни диуретици и свързаните с тиазид диуретици. Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения. Съобщени са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от появата на понижени нива на калий (<3,4 mmol/l) трябва да се предотвратява при някои високорискови популации, като пациенти в старческа възраст и/или недохранени лица, без значение дали приемат или не множество лекарства, пациенти с цироза с отоци и асцит, пациенти с коронарна болест и пациенти със сърдечна недостатъчност. В такива случаи хипокалиемията увеличава сърдечната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от аритмии.

Комбинацията от периндоприл и индапамид не предотвратява появата на хипокалиемия, особено при пациенти с диабет или при пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всяко антихипертензивно средство в комбинация с диуретик, трябва да се извършва редовно мониториране на плазмените нива на калия.

Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта
Обикновено не се препоръчва комбинирането на периндоприл и калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта (вж. точка 4.5).

Хиперкалиемия
АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (>70 години), захарен диабет, интеркурентни състояния, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, ацетилсалицилова киселлина > 3 g/ден, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имуносупресиращи лекарствени средства като циклоспорин или такролимус). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да предизвика сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременното приложение на някое от горепосочените средства се прецени като подходящо, те трябва да се прилагат с повишено внимание и при често мониториране на серумния калий. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Плазмен магнезий
Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж.точки 4.5 и 4.8).

Бременност
Лечението с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитор не се прецени като съществено, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Фоточувствителност
Има съобщения за случаи на реакции на фоточувствителност при тиазиди и свързаните с тиазид диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появи реакция на фоточувствителност, се препоръчва прекратяване на лечението. Ако повторното приемане на диуретика се счете за необходимо, се препоръчва да се защитят участъците, изложени на слънчева или изкуствена ултравиолетова (UVA) светлина.

Бъбречно увреждане
Лечението е противопоказано при случаи на тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min). Роксипер не е подходящ за пациенти с креатининов клирънс < 60 ml/min. При тези пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти (вж. точка 4.2).

При някои пациенти с хипертония, без предшестващи явни бъбречни лезии, и при които бъбречните кръвни изследвания показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се спре и евентуално да се започне отново с ниска доза или само с една съставка.

При тези пациенти обичайното медицинско проследяване ще включва често мониториране на калия и креатинина след втората седмица на лечението и след това на всеки два месеца през периода на терапевтична стабилност. Бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежаща бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречната артерия.

Лекарственият продукт обикновено не се препоръчва в случай на двустранна стеноза на бъбречната артерия или при единствен функциониращ бъбрек.

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, се наблюдава протеинурия, установена при изследване с тест-ленти и с предимно тубулен произход, която в повечето случаи е с преходен или интермитентен характер. Не е доказано, че протеинурията е прогностична за появата на остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8).

Бъбречна функция и диуретици
Тиазидните диуретици и свързаните с тиазид диуретици са напълно ефективни само при нормална или леко нарушена бъбречна функция (нива на креатинина по-ниски от около 25 mg/l, т.е. 220 micromol/l за възрастни).

При пациенти в старческа възраст плазмените нива на креатинина трябва да се коригират според възрастта, теглото и пола на пациента по формулата на Cockroft:

Cl_{cr} = (140 - възраст) × телесно тегло/0,814 × плазмено ниво на креатинина

където: възрастта е изразена в години,
телесното тегло в kg,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

плазменото ниво на креатинина в micromol/l.

Тази формула е подходяща за мъже в старческа възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на получения резултат x 0,85.

Хиповолемията, появила се в резултат от загубата на вода и натрий, причинена от диуретика в началото на лечението с индапамид, предизвиква понижаване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на нивата на урея и креатинин в кръвта. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши предшестващо бъбречно увреждане.

Хипотония и загуба на вода и електролити
При наличие на предшестващо изчерпване на натрия, съществува риск от внезапна хипотония (особено при индивиди със стеноза на бъбречната артерия). Поради това е необходимо системно изследване за клинични признаци на изчерпване на вода и електролити, които могат да се появят при интеркурентен епизод на диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва редовно мониториране на плазмените електролити.

Значителната хипотония може да наложи включване на венозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид. Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяването на достатъчен кръвен обем и кръвно налягане, лечението може да се започне отново с по-ниска доза или само с една от съставките.

Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случаи на сърдечна недостатъчност, изчерпване на вода и електролити и т.н.)
Наблюдавана е значителна стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, особено при значителни изчерпвания на вода и електролити (стриктна диета с ограничено съдържание на натрий или продължително диуретично лечение), при пациенти с първоначално ниско кръвно налягане, при случаи на стеноза на бъбречната артерия, застойна сърдечна недостатъчност или цироза с оток и асцит.

Блокирането на тази система с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, следователно, може да причини, особено по време на първото приложение и през първите две седмици от лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на плазмените нива на креатинина, показващо функционална бъбречна недостатъчност. Понякога, макар и рядко, проявите може да са остри в началото и с променливо време до началото.
В такива случаи лечението с периндоприл трябва да започне с по-ниска доза и да се увеличава постепенно.

Реноваскуларна хипертония
Лечението на реноваскуларната хипертония е реваскуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да бъдат полезни при пациенти с реноваскуларна хипертония, които очакват коригираща операция или когато такава операция не е възможна. Лечението с периндоприл/индапамид при пациенти с известна или предполагаема стеноза на бъбречната артерия трябва да започне в болнично заведение.

Стеноза на аортната или митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия
АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция в изходния тракт на лявата камера.

Кашлица
При употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира с упоритостта си и изчезването си при прекратяване на лечението. При наличие на този симптом, трябва да се има предвид ятрогенна етиология, но все още се предпочита предписването на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, може да се обмисли продължаване на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Интерстициална белодробна болест
Има съобщения за изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Представените характерни прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако се подозира, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да се преустанови.

Чернодробно увреждане
В редки случаи ACE-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи ACE-инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят приема на ACE-инхибитора и да се подложат на подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Чернодробна енцефалопатия
Когато функцията на черния дроб е нарушена, тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят, особено в случай на електролитен дисбаланс, чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. В такъв случай, приложението на диуретика трябва незабавно да се спре.

Нива на натрия
Те трябва да се изследват преди началото на лечението с индапамид, а след това на редовни интервали. Всяко лечение с диуретик би могло да доведе до хипонатриемия, което понякога може да има сериозни последствия. Понижаването на нивата на натрия може първоначално да е асимптоматично и поради това редовното изследване е от съществено значение. Изследването трябва да бъде по-често при пациенти в старческа възраст и при пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Хипонатриемията с хиповолемия може да е причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Съпътстващата загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са леки.

Удължаване на QT интервала
Лицата с дълъг QT интервал са също изложени на риск, независимо от това дали произходът е вроден или ятрогенен. Хипокалиемията, както и брадикардията, действа като фактор, който благоприятства началото на тежки аритмии, по-специално torsades de pointes, които могат да бъдат фатални.

Във всички случаи е необходимо по-често изследване на нивата на калия. Първото измерване на плазмените нива на калий трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението. Ако се открият ниски нива на калий, е необходима корекция.

Нива на калция
Тиазидните диуретици и свързаните с тиазид диуретици могат да намалят отделянето на калций в урината и да причинят леко и преходно повишаване на плазмените нива на калция. Значително повишените нива на калций може да са свързани с недиагностициран хиперпаратироидизъм. В такива случаи лечението трябва да се спре, преди да се изследва функцията на паращитовидната жлеза.

Пикочна киселина
Тенденцията към пристъпи на подагра може да се увеличи при пациенти с хиперурикемична болест.

Старческа възраст
Бъбречната функция и нивата на калия трябва да се изследват преди началото на лечението.
Началната доза се коригира последващо в зависимост от отговора на кръвното налягане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

особено в случаите на изчерпване на вода и електролити, за да се избегне внезапно настъпване на хипотония.

Пациенти с известна атеросклероза
Рискът от хипотония съществува при всички пациенти, но при пациенти с исхемична болест на сърцето или церебрална циркулаторна недостатъчност трябва да се подходи със специално внимание, започвайки лечението с периндоприл с ниска доза.

Диабетици
При пациенти с инсулино-зависим захарен дибет (спонтанна тенденция към повишени стойности на серумния калий) лечението трябва да започва под лекарско наблюдение с ниска начална доза.
През първия месец от лечението с АСЕ-инхибитори на диабетици, които предшестващо са лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се извършва строго мониториране на гликемията (вж. точка 4.5).

Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което е подходящо приложението на съответните грижи като при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от понижаването на съдовия риск при статините и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесната маса ИТМ > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, в съответствие с националните ръководства.
В проучването JUPITER, докладваната обща честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, най-вече при пациентите с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

Кръвна захар
Мониторирането на кръвната захар е важно при диабетици, особено когато нивата на калий са ниски.

Сърдечна недостатъчност/тежка сърдечна недостатъчност
При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) или при пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени нива на калия), лечението трябва да започва под лекарско наблюдение и с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери при хипертоници с коронарна недостатъчност не трябва да се спира: АСЕ-инхибиторът трябва да се добави към бета-блокера.

Етнически различия
Подобно на останалите инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл е явно по-малко ефективен при намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация хипертоници.
Фармакокинетичните проучвания показват повишаване на експозицията на розувастатин при лица от азиатската, в сравнение с лица от кавказката раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Хирургична интервенция/анестезия
Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да предизвикат хипотония при анестезия, особено когато използваният анестетик е с потенциално хипотензивно действие. Поради това се препоръчва лечението с дългодействащи инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, като периндоприл, по възможност да се прекрати един ден преди хирургичната намеса.

Спортисти
Спортистите трябва да знаят, че този продукт съдържа активното вещество индапамид, което може да доведе до положителна допинг-проба.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома
Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижение на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрение. Първоначалното лечение се изразява в спиране на приема на лекарството, колкото може по-скоро. Може да се наложи да се обмисли съответно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома могат да включват предшестваща алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Ефекти върху скелетната мускулатура
Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко, рабдомиолиоза, са съобщавани при пациенти, лекувани с розувастатин при всички дозови режими и особено при дози >20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при приложение на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо да се подхожда с повишено внимание при комбинираното им приложение. Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, докладваната честота на рабдомиолиза, свързана с розувастатин при пост-маркетинговата употреба, е по-висока при дозата от 40 mg.

Миастения гравис или очна миастения
В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Роксипер трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Измерване на креатинкиназата
Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилени упражнения или при наличието на правдоподобна друга причина за повишението на СК, която може да обърка тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено на изходното ниво (>5×ULN), трябва да се направи изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК >5×ULN, лечението не трябва да се започва.

Преди лечението с розувастатин
Розувастатин, както и другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитието на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:
- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- възраст >70 години;
- състояния, при които може да се настъпи покачване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2);
- едновременно приложение на фибрати.

При такива пациенти се препоръчва да се оцени риска от лечението спрямо възможната полза и да се поставят под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (>5xULN), лечението не трябва да се започва.

По време на лечението

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациентите се приканват да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, особено ако са свързани с неразположение или повишена температура. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени (>5xULN) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори ако нивата на СК са ≤5x ULN). Ако симптомите отзвучат и нивата на СК се нормализират, може да се обмисли повторно въвеждане на лечението с розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниската доза, при строго проследяване. Рутинното мониториране на нивата на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за поява на имуно-медиирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечението със статини, включително розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично с проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

При клиничните изпитвания не се наблюдават данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин се прилага с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия се наблюдава обаче при пациенти, които получават други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това комбинацията на розувастатин и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителни промени в липидните нива в резултат от комбинираното приложение на розувастатин и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно претеглена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. Дозите от 30 mg и 40 mg на розувастатин са противопоказани при едновременно приложение на фибрат (вж. точки 4.5 и 4.8).

Розувастатин не трябва да се прилага при пациенти с остри сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитието на бъбречна недостатъчност, дължаща се на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения; или неконтролирани гърчове).

Роксипер не трябва да се прилага едновременно със системни формули на фузидовата киселина или в рамките на 7 дни след спирането на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на системна фузидова киселина се счита за съществено, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, получаващи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.
Терапията със статини може да бъде повторно въведена седем дни след последната доза на фузидова киселина.
При изключителни обстоятелства, когато е необходима продължително приложение на системна фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Роксипер и фузидова киселина трябва да се има предвид само на базата на всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

<u>Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)</u>
Има данни, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирано приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да се става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните блокери не трябва да се прилагат едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Протеазни инхибитори
Наблюдавана е повишена системна експозиция на розувастатин при лица, получаващи едновременно розувастатин и различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се вземе предвид както ползата от понижаването на липидите чрез приложение на розувастатин при пациенти с HIV, получаващи протеазни инхибитори, така и възможността за повишени плазмени концентрации на розувастатин при започване и повишаване на дозата на розувастатин при пациентите, третирани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с протеазни инхибитори не се препоръчва, освен след коригиране на дозата на розувастатин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Тежки кожни нежелани реакции
При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Роксипер трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.
Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Роксипер, лечението с периндоприл/индапамид/розувастатин не трябва никога да се подновява при този пациент.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с периндоприл и индапамид

Едновременно приложение, което не се препоръчва:

Литий: Има съобщения за обратими повишения на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременното приложение на литий с АСЕ-инхибитори. Не се препоръчва приложението на периндоприл в комбинация с индапамид с литий, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се извършва внимателно мониториране на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение, което изисква специално внимание:

Баклофен: Потенциране на антихипертензивния ефект. Да се проследява кръвното налягане и бъбречната функция и ако е необходимо, да се адаптира дозировката на антихипертензивното средство.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден): Едновременното приложение с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. Едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, и до повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Необходимо е пациентите да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на едновременното лечение, и периодично след това.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Едновременно приложение, което изисква известно внимание:

Антидепресанти от имипраминовата група (трициклични), невролептици: Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Свързани с периндоприл

Данни от клинични изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирано приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с приложението само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем
Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).
Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия
Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с Роксипер, може да се появи хиперкалиемия. Някои лекарства или терапевтични класове мога да увеличат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен и амилорид), АСЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, НСПВС, хепарин, имуносупресиращи лекарствени средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия. Поради това не се препоръчва комбинирането на Роксипер с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Едновременно приложение, което е противопоказано (вж. точка 4.3):

Алискирен: При пациентите с диабет или нарушена бъбречна фунция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

Екстракорпорални лечения: Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактоидни реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Съпътстваща употреба, която не се препоръчва:

Алискирен: При пациентите без диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболеваемост и смъртност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Комбинирано лечение с ACE инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер: В литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане комбинираното лечение с ACE инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един ренин-ангиотензин-алдостерон – действащ агент. Двойното блокиране (напр. чрез комбиниране на ACE инхибитор с антагонист на ангиотензин-II рецепторите) трябва да се ограничава само до отделни случаи с непосредствено наблюдение на бъбречната функция, серумния калий и кръвното налягане) (вж. точка 4.4.).

Естрамутин: Риск от увеличаване на нежеланите реакции, като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинации), калиеви соли: Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено във връзка с бъбречно увреждане (допълнителни хиперкалиемични ефекти). Не се препоръчва комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства. Ако въпреки това е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте точка „Едновременно приложение, която изисква специално внимание“.

Съпътстваща употреба, която изисква специално внимание:

Антидиабетни средства (инсулин, орални хипогликемични агенти, съобщения с каптоприл и еналаприл): Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на ACE инхибитори и антидиабетни лекарствено средства (инсулини, орални хипогликемични средства) може да доведе до засилен ефект на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Това явление изглежда е по-вероятно да възникне през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Калий-несъхраняващи диуретици: Пациентите, приемащи диуретици, и особено тези, които са със загуба на обем и/или соли, могат да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечение с ACE инхибитор. Възможността за хипотонични ефекти може да бъде намалена чрез спиране на диуретика или чрез увеличаване на обема или приема на соли преди началото на лечение с ниски и постепенно нарастващи дози периндоприл.
При артериална хипертония, когато предшишното лечение с диуретик може да е причинило загуба на солти/обем, трябва или преди започването на лечението на ACE инхибитор да се спре диуретикът (в такъв случай може в последствие да се въведе повторно калий-несъхраняващ диуретик), или приемът на ACE инхибитор да се започне с ниска доза и тя постепенно да се увеличава.
При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретик, приемът на ACE инхибитор трябва да се започне с много ниска доза, по възможност след намаляване на дозата на свързания с калий-несъхраняващ диуретик.
Във всички случаи трябва да се наблюдава бъбречната функция (нивата на креатинин) през първите няколко седмици от лечението с ACE инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон): с еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg дневно и с ACE инхибитори в ниски дози: При лечение на сърдечна недостатъчност клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване < 40%, и предишно лечение с ACE инхибитори и бримкови диуретици съществува риск от потенциално фатална хиперкалиемия, особено при неспазване на предписаните препоръките за тази комбинация.
Преди започване на комбинираното лечение, проверете отсъствието на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.
Препоръчва се непосредствено наблюдение за калемия и креатининемия еженеделно през първия месец от лечението и ежемесечно след това.

Съпътстваща употреба, която изисква известно внимание:

Антихипертензивни средства и вазодилататори: Едновременната употреба на тези средства може да повиши хипотоничния ефект на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Алопуринол, цитостатични или имуносупресивни средства, кортикостероиди (системна употреба) или прокаинамид: Едновременното приложение на тези лекарства с АСЕ-инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. точка 4.4).

Анестетици: АСЕ-инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на определени анестетици (вж. точка 4.4).

Златни препарати: Рядко се съобщава за нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти на лечение с инжекционно прилагано злато (натриев ауротиомалат) и едновременна терапия с АСЕ-инхибитор, включително периндоприл.

Симпатикомиметици: Симпатикомиметиците могат да понижат антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Свързани с индапамид

Едновременно приложение, което изисква специално внимание:

Лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes: Поради риска от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с лекарствени продукти, предизвикващи *torsades de pointes*, като но не само: клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); някои невролептици – фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол), други невролептици (напр. пимозид); други вещества, като бепридил, цизаприд, дифеманил, i.v. еритромицин, халофантрин, мизоластин, миксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, i.v. винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Превенция на ниските нива на калия и коригиране при необходимост: мониториране на QT интервала.

Калий-понижаващи лекарствени продукти: амфотерицин B (i.v. приложение), системни глюкокортикоиди и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, лаксативни средства със стимулиращо действие: Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Мониториране на нивата на калия и коригиране при необходимост; специално внимание се изисква в случаите на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват лаксативни средства без стимулиращо действие.

Дигиталисови препарати: Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.

Алопуринол: Съпътстващата употреба с индапамид може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Съпътстващата употреба, която изисква известно внимание:

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен): Вътрекъ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

рационалните комбинации са полезни при някои пациенти, може да настъпи хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Плазменият калий и ЕКГ трябва да бъдат наблюдавани и, ако е необходимо, да се преразгледа лечението.

Метформин: Млечна ацидоза, дължаща се на метформин, причинена от възможна функционална бъбречна недостатъчност във връзка с използването на диуретици и особено на бримкови диуретици. Да не се прилага метформин, ако плазмените нива на креатинина превишават 15 mg/l (135 micromol/l) при мъжете и 12 mg/l (110 micromol/l) при жените.

Йод-съдържащи контрастни средства: В случаи на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при използването на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация още преди въвеждането на йод-съдържащия препарат.

Калций (соли): Риск от повишени нива на калция поради понижено елиминиране на калция в урината.

Циклоспорин, такролимус: Риск от повишени нива на креатинина, без промяна в циркулиращите нива на циклоспорина, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение): Понижаване на антихипертензивния ефект (задържане на сол и вода, дължащо се на кортикостероиди).

Свързани с розувастатин

Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортерните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително на транспортера на чернодробното захващане OATP1B1 и ефлуксния транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортерни протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Циклоспорин: По време на едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин стойностите на AUC на розувастатин са средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, получаващи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

Протеазни инхибитори: Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, във фармакокинетично проучване едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт на два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци се свързва с приблизително трикратно и седемкратно повишаване съответно на AUC и C_{max} на розувастатин в равновесното състояние. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации на протеазните инхибитори може да се има предвид след внимателна преценка на корекциите на дозата на розувастатин, базирани на очакваното повишаване на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил води до двукратно повишаване на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействията не се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, въпреки че може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липиди

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

понижаващите дози (> или равни на 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия и при самостоятелно приложение. Дозите от 30 mg и 40 mg на розувастатин са противопоказани при едновременно приложение на фибрат (вж. точка 4.4). При тези пациенти лечението също така трябва да започне с дозата от 5 mg.

Езетимиб: Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2-пъти увеличение на AUC на розувастатин при хиперхолестеролемични пациенти (Таблица 1). Не може да се изключи обаче фармакодинамично взаимодействие, по отношение на неблагоприятните ефекти, между розувастатин и езетимиб (вж. точка 4.4).

Антиацид: Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, води до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект отслабва, когато антиацидът се прилага 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е проучено.

Еритромицин: Едновременното приложение на розувастатин и еритромицин води до 20% намаление на AUC и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, причинен от еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, не се очакват лекарствени взаимодействия като резултат от цитохром P450-медииран метаболизъм. Не се наблюдават клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор: Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на CPK и рабдомиолиза.

Взаимодействия, изискващи корекции на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1): Когато е необходимо да се приложи едновременно розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават експозицията на розувастатин, дозата на розувастатин трябва да се коригира. Необходимо е да се започне с доза от 5 mg веднъж дневно розувастатин, ако очакваното увеличение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин да не превишава тази на 40 mg приета без взаимодействащи си лекарствени продукти, като например 20 mg доза на розувастатин с гемифиброзил (1,9-пъти увеличение) и 10 mg доза на розувастатин с комбинация на атазанавир/ритонавир (3,1-пъти увеличение).

Ако за лекарствен продукт се наблюдава, че повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се внимава, ако дозата на розувастатин се увеличи над 20 mg.

Таблица 1. Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC, представена в низходящ ред по големина) от публикувани клинични изпитвания

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарствено	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна на AUC на розувастатин**
Софосбувир/велпатасвир/	10 mg, единична доза	7,4 пъти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) ВД в продължение на 15 дни		
Циклоспорин 75 mg ДД до 200 mg ДД, 6 месеца	10 mg ВД, 10 дни	7,1 пъти ↑
Даролутамид 600 mg ДД, 5 дни	5 mg, единична доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, ВД, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg ВД, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Роксадустат 200 mg през ден	10 mg, единична доза	2,9 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg ВД	10 mg, единична доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg ВД/ дасабувир 400 mg ДД, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти ↑
Терифлуномид	Не е налична	2,5 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg ВД, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg ВД, 7 дни	5 mg ВД, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg ДД, 17 дни	20 mg ВД, 7 дни	2,1 пъти ↑
Капматиниб 400 mg ДД	10 mg, единична доза	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Фостаматиниб 100 mg ДД	20 mg, единична доза	2,0 пъти ↑
Тафамидис 61 mg два пъти дневно на ден 1 и 2, послдевано от веднъж дневно на ден 3 и 9	10 mg, единична доза	2,0 пъти ↑

Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC* на розувастатин**
Фебуксостад 120 mg ВД	10 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Гемифиброзил 600 mg ДД, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg ВД, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg ДД, 7 дни	10 mg ВД, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg ДД, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg ДД	Не е наличен	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg ВД, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg ВД, 14 дни	10 mg, ВД, 14 дни	1,2 пъти ↑**

Намаляване на AUC на розувастатин

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC* на розувастатин**
Еритромицин 500 mg ЧД, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Байкалин 50 mg ТД, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓

* Данните, представени като х-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното и самостоятелното приложение на розувастатин. Данните, представени като %-на промяна, представляват процентната разлика, отнесена към самостоятелното приложение на розувастатин.

Увеличението е показано като "↑", намалението като "↓".

**Няколко проучвания за взаимодействията са проведени с различна дозировка на розувастатин, таблицата показва най-значимите съотношения

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20

AUC – площ под кривата, ВД = веднъж дневно; ДД = два пъти дневно; ТД = три пъти дневно; ЧД = четири пъти дневно

Следните лекарствени продукти/комбинации не са имали клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg 7 дни дозиране; Фенофибрат 67 mg ТД, 7 дни; Флуконазол 200 mg ВД, 11 дни; Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg ДД, 8 дни; Кетоконазол 200 mg ДД, 7 дни; Рифампицин 450 mg ВД, 7 дни; Силимарин 140 mg ТД, 5 дни.

Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечението или повишаването на дозата на розувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант) може да доведе до повишение на международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR). Прекратяването на лечението или понижаването на дозата розувастатин може да доведе до намаление на INR. При такива случаи е желателно мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременното приложение на розувастатин и перорален контрацептив води до увеличение на AUC на етинилестрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да се имат предвид, когато се избират дозите на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и ХЗТ и поради това, подобен ефект не може да се изключи. Тази комбинация обаче е широко прилагана при жени в клинични изпитвания и е добре понасяна.

Други лекарствени продукти:

Дигоксин: Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействията, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.

Фузидова киселина: Не са провеждани проучвания за взаимодействие с розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно приложение на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо от това дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.
Ако лечението с фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Педиатрична популация
Степента на взаимодействията при педиатричната популация не е известна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Роксипер е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи леко повишаване на риска. Пациентките, които планират бременност, трябва да

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АСЕ-инхибитор.

Ако е диагностицирана бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да се преустанови и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ-инхибитор през втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). В случай на експозиция на АСЕ-инхибитор от втория триместър на бременността нататък, се препоръчва преглед на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат строго наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 завършили бременостти) от употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазид по време на третия триместър на бременността може да намали плазмения обем на майката, както и утероплацентния кръвен поток, което може да причини фетоплацентна исхемия и забавяне на растежа. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).
Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.
Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтеза на холестерола са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата превъзхожда предимството на лечението по време на бременност. Проучвания при животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентката забременее по време на употребата на този продукт, лечението трябва да се преустанови незабавно.

<u>Кърмене</u>

Роксипер е противопоказан в периода на кърмене.

Поради липса на информация за употребата на периндоприл през периода на кърмене, терапията с периндоприл не се препоръчва, а се предпочита приложение на алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Няма достатъчно информация за екскретирането на индапамид или метаболитите му в кърмата. Може да се появи свръхчувствителност към лекарства, производни на сулфонамиди, и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.
Индапамид има тясно сходство с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързани с намаляване или дори потискане на секрецията на мляко. Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин присъства също и в човешката кърма. Поради механизма на действие на розувастатин, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето..

<u>Фертилитет</u>

<u>Периндоприл и индапамид</u>
Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при женски

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очаква влияние върху фертилитета при хора.

Розувастатин
Няма известни ефекти върху фертилитета след употреба на розувастатин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Роксипер не повлиява способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти, особено в началото на лечението или при комбиниране с друго антихипертензивно лекарство, могат да възникнат индивидуални реакции, свързани с ниското кръвно налягане.

Не са провеждани проучвания за определяне на ефекта на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, въз основа на неговите фармакодинамични свойства, е малко вероятно розувастатин да повлияе тази способност. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи замаяност.

В резултат на това способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са:
- с периндоприл: замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия, нарушено зрение, световъртеж, тинитус, хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, запек, диспепсия, диария, гадене, повръщане, сърбеж, обрив, мускулни спазми и астения.
- с индапамид: хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, основно дерматологични, при лица с предразположение към алергични и астматични реакции и макулопапулозни обриви.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции могат да се наблюдават по време на лечението и да се класират под следната честота:
- Много чести (≥ 1/10)
- Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
- Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
- Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
- Много редки (< 1/10 000)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	**Нежелани реакции**	**Честота**		
		Периндоприл	**Индапамид**	**Розувастатин**
Инфекции и инфестации	Ринит	Много редки	-	-
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-	-
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	-
	Апластична анемия	-	Много редки	-
	Панцитопения	Много редки	-	-
	Левкопения	Много редки	Много редки	-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки	-
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (реакции, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и астматични реакции)	-	Чести	Редки
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет[i]	-	-	Чести
	Синдром на неправилна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	Редки	-	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране (вж. точка 4.4)	Нечести*	-	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести	-
	Хиперкалциемия	-	Много редки	-
	Хипокалиемия(вж. точка 4.4)	-	Чести	-
	Хипохлориемия	-	Редки	-
	Хипомагнезиемия	-	Редки	-
Психични нарушения	Промяна на настроението	Нечести	-	-
	Разстройство на съня	Нечести	-	С неизвестна честота
	Объркване	Много редки	-	-
	Депресия	Нечести	-	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	-	Чести
	Главоболие	Чести	Редки	Чести
	Парестезия	Чести	Редки	-
	Дисгеузия	Чести	-	-
	Сънливост	Нечести*	-	-
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота	-
	Периферна невропатия	-	-	С неизвестна честота
	Полиневропатия	-	-	Много редки
	Загуба на паметта	-	-	Много редки
	Възможен инсулт вследствие на прекомерна хипотония при	Много редки	-	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	вискорискови пациенти (вж. точка 4.4)			
	Възможност за възникване на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота	-
	Миастения гравис	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	С неизвестна честота	-
	Късогледство (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота	-
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота	-
	Остра закритоъгълна глаукома	-	С неизвестна честота	-
	Хороидален излив	-	С неизвестна честота	-
	Очна миастения	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Чести	Редки	-
	Тинитус	Чести	-	-
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести*	-	-
	Тахикардия	Нечести*	-	-
	Ангина пекторис (вж. тока 4.4)	Много редки	-	-
	Аритмия (включително брадикардия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки	-
	Инфаркт на миокарда вероятно вторичен в следствие на тежка хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Torsade de pointes (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота	-
Съдови нарушения	Хипотония и свързани с нея ефекти (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки	-
	Васкулит	Нечести*	-	-
	Зачервяване	Редки	-	-
	Феномен на Raynaud	С неизвестна честота	-	-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-	С неизвестна честота
	Диспнея	Чести	-	С неизвестна честота
	Бронхоспазъм	Нечести	-	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	-	Чести
	Запек	Чести	Редки	Чести
	Диария	Чести	-	С неизвестна честота
	Диспепсия	Чести	-	-
	Гадене	Чести	Редки	Чести
	Повръщане	Чести	Нечести	-
	Сухота в устата	Нечести	Редки	-
	Панкреатит	Много редки	Много редки	Редки
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота	Много редки
	Абнормална чернодробна функция	-	Много редки	
	Жълтеница	-	-	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести	-	Нечести
	Обрив	Чести	-	Нечести
	Макулопапулозен обрив	-	Чести	-
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Нечести
	Ангиодедм (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	-
	Пурпура	-	Нечести	-
	Хиперхидроза	Нечести	-	-
	Реакции на фотосенсибилизация	Нечести*	С неизвестна честота	-
	Пемфигоид	Нечести*	-	-
	Влошаване на псориазис	Редки*	-	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки	-
	Синдром на Stevens Johnson	-	Много редки	С неизвестна честота
	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота	-
	Възможно влошаване на вече съществуващ остър лупус еритематодес	-	С неизвестна честота	-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Артралгия	Нечести*	-	Много редки
	Миалгия	Нечести*	-	Чести
	Миопатия (включително миозит)	-	-	Редки
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота	Редки
	Мускулна слабост	-	С неизвестна честота	-
	Лупус-подобен синдром	-	-	Редки
	Разкъсване на мускул	-	-	Редки
	Тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване	-	-	С неизвестна честота
	Имуно-медиирана некротизираща миопатия	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	-	-
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Много редки	-
	Анурия/олигурия	Редки	-	-
	Хематурия			Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести	
	Гинекомастия	-		Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-	Чести
	Болка в гърдите	Нечести*	-	-
	Общо неразположение	Нечести*	-	-
	Периферен оток	Нечести*	-	С неизвестна честота
	Пирексия	Нечести*	-	-
	Умора	-	Редки	-
Изследвания	Повишена кръвна урея	Нечести*	-	
	Повишен кръвен креатинин	Нечести*	-	-
	Повишен кръвен билирубин	Редки	-	-
	Повишени чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота	Редки
	Понижени хемоглобин и хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	-	
	Повишена кръвна захар	-	С неизвестна честота	Чести
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота	-
	Удължен QT интервал на ЕКГ (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота	
Наранявания, отравяния и	Падане	Нечести*	-	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

процедурни усложнения				

*Честотата е изчислена от клинични изитвания за нежелани реакции, установени чрез спонтанно съобщаване.
[1]Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции е с тенденция да бъде дозо-зависима.

Допълнителна информация, свързана с розувастатин

Описание на избрани нежелани реакции

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, се наблюдава протеинурия, установена при изследване с тест-ленти и с предимно тубулен произход. В определен момент по време на лечението при <1% от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, се наблюдават отклонения в изследванията за протеин в урината, вариращи от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. Незначително увеличение на отклонението в посока от отрицателен резултат или следи до + се наблюдава при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължителна терапия. Прегледът на данните от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит досега не установява причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, се наблюдава хематурия, но данните от клиничните изпитвания показват, че честотата ѝ е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко, рабдомиолиза с и без остра бъбречна недостатъчност се съобщават при пациенти, лекувани с розувастатин, с всички дози и по-специално с дози >20 mg.

Дозо-свързано повишаване на нивата на CK се наблюдава при пациенти, приемащи розувастатин; по-голямата част от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на CK са повишени (>5×ULN), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, дозо-свързано повишаване на нивата на трансаминазите се наблюдава при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; по-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани събития са докладвани при някои статини:
- Сексуална дисфункция.
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

Честотата на докладване на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се предимно от повишени чернодробни трансаминази) е по-висока при дозата от 40 mg.

Педиатрична популация
Повишения на креатинкиназата > 10×ULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност се наблюдават по-често в 52-седмично клинично проучване при деца и юноши в сравнение с възрастни (вж. точка 4.4). В останалите отношения профилът на безопасност на розувастатин е подобен при децата и юношите, в сравнение с възрастните.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

<u>Допълнителна информация, свързана с индапамид</u>

Описание на избраните нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg с 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

<u>Симптоми</u>
Най-вероятната нежелана реакция при предозиране е хипотония, понякога свързана с гадене, повръщане, мускулни крампи, замайване, сънливост, състояние на объркано съзнание, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Може да възникнат нарушения на солите и водата (ниски нива на натрий, ниски нива на калий).

<u>Лечение</u>
Няма специфично лечение при предозиране. В случай на предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се предприемат необходимите поддържащи мерки. Първите мерки, които трябва да се назначат, включват бързо елиминиране на погълнатия(те) продукт(и) чрез стомашна промивка и/или приложение на активен въглен, последвано от възстановяване на баланса на течностите и електролитите в специализиран център, до нормализирането им. Ако се развие значителна хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение с ниско поставена глава. Ако е необходимо, може да се приложи интравенозно инфузия на изотоничен физиологичен разтвор или може да се използва друг метод за увеличаване на обема. Трябва да се проследяват функцията на черния дроб и нивата на СК.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, може да се диализира (вж. точка 5.2). По отношение на розувастатин, хемодиализата е малко вероятно да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидопонижаващи средства, липидопонижаващи средства, други комбинации, АТС код: С10ВХ13.

Роксипер е комбинация от сол на трет-бутиламиновия периндоприл – инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, индапамид – хлорсулфамоилов диуретик и розувастатин –

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Фармакологичните му свойства произтичат от тези на всеки от компонентите поотделно, в допълнение към тези, дължащи се на адитивното синергично действие на периндоприл и индапамид при комбинирането им.

Механизъм на действие

Свързан с периндоприл
Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE-инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, съдосвиващо вещество; в допълнение, ензимът стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречните жлези и стимулира разграждането на брадикинина, съдоразширяващо вещество, до неактивни хептапептиди.

Това води до:
- намаляване на алдостероновата секреция;
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостерон не може вече да осъществява отрицателна обратна връзка;
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление чрез действие предимно върху съдовото русло в мускулите и бъбреците, без придружаващо задържане на соли и вода или рефлекторна тахикардия при хронично лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с ниска или нормална ренинова концентрация.

Периндоприл оказва своето действие чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не са активни.
Периндоприл намалява работата на сърцето:
- чрез съдоразширяващ ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините: понижаване на преднатоварването;
- чрез намаляване на общото периферно съпротивление: понижаване на следнатоварването.

Проучвания, проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност, показват:
- понижаване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера;
- понижаване на общото периферно съдово съпротивление;
- повишаване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс;
- повишаване на регионалния мускулен кръвоток.

Изследванията с упражнения също показват подобрени резултати.

Свързан с индапамид
Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично сродно на тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Това повишава екскрецията на натрий и хлориди с урината и в по-малка степен, екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

Свързан с розувастатин
Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатин е черният дроб, целевият орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

Фармакодинамични ефекти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Свързани с периндоприл/индапамид

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, периндоприл/индапамид упражнява дозо-зависим антихипертензивен ефект върху диастолното и систолното артериално налягане в легнало или изправено положение на тялото. Този антихипергензивен ефект продължава 24 часа. Понижаването на кръвното налягане се постига за по-малко от един месец, без прояви на тахифилаксия; спирането на лечението не води до ребаунд ефект. По време на клинични изпитвания едновременното приложение на периндоприл и индапамид води до антихипертензивни ефекти със синергичен характер спрямо ефекта на всеки от тези лекарствени продукти, приложени поотделно.

PICXEL е мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо активно контролирано ехокардиографско проучване, оценяващо ефекта от комбинацията периндоприл/индапамид при левокамерна хипертрофия (ЛКХ) спрямо монотерапията с еналаприл.
В проучването PICXEL, хипертоници с ЛКХ (дефинирана като левокамерен мас-индекс (LVMI) > 120 g/m^2 при мъжете и > 100 g/m^2 при жените) са рандомизирани на периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg или на еналаприл 10 mg веднъж дневно за период на лечение от една година. Дозата е адаптирана, в зависимост от контрола на кръвното налягане, до периндоприл 8 mg и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите остават на лечение с периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg (спрямо 20% с еналаприл 10 mg). В края на лечението, LVMI намалява значително повече в групата на лекуваните с периндоприл/индапамид (-10,1 g/m^2), отколкото в групата, лекувана с еналаприл (-1,1 g/m^2) при цялата популация от рандомизирани пациенти. Промяната в междугруповата разлика на LVMI е -8,3 (95% ДИ (-11,5; -5,0), p < 0,0001).
По-добър ефект върху LVMI е постигнат с периндоприл 8 mg/индапамид 2,5 mg.

По отношение на кръвното налягане, оценените средни междугрупови разлики в рандомизираната популация са -5,8 mmHg (95% ДИ (-7,9; -3,7), p < 0,0001) съответно за систолното и -2,3 mmHg (95% ДИ (-3,6; -0,9), p = 0,0004) за диастолното кръвно налягане, в полза на групата на периндоприл/индапамид.

Свързани с периндоприл

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка. Понижаване на систолното и диастолното артериално налягане се наблюдава както при легнало, така и при изправено положение на тялото. Антихипертензивното действие след прием на единична доза достига максимума си след 4 до 6 часа и продължава над 24 часа. Наблюдава се висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим 24 часа след приема, приблизително 80%.
При пациенти с терапевтичен отговор, нормализирането на кръвното налягане се постига след един месец и се задържа без поява на тахифилаксия.

Прекратяването на лечението не води до ребаунд ефект върху хипертонията.

Периндоприл има съдоразширяващи свойства и възстановява еластичността на големите артериални трункуси, коригира хистоморфометричните промени в резистивните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия. Когато е необходимо, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинирането на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелното приложение на диуретика.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)- данни от клинични проучвания

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D

(The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните), проучват употребата на комбинацията от ACE-инхибитор с ангиотензин II-рецепторен блокер. ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
ACE-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

<u>Свързани с индапамид</u>
Индапамид, прилаган като монотерапия, има антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект се проявява в дози, при които диуретичните свойства са минимални. Антихипертензивното действие е пропорционално на подобрението на артериалния комплайънс и на понижението на общото и артериолното периферно съдово съпротивление. Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.
При превишаване на дозата на тиазидните диуретици или на свързаните с тиазид диуретици, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите ефекти продължават да се увеличават. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.
Допълнително, в краткосрочни, средносрочни и дългосрочни изпитвания при хипертоници се установява, че индапамид:
- не оказва влияние върху метаболизма на липидите: триглицеридите, LDL-холестерола и HDL-холестерола;
- не оказва влияние върху метаболизма на въглехидратите, даже и при хипертоници с диабет.

<u>Свързани с розувастатин</u>
Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също така понижава ApoB, nonHDL-холестерола, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. таблица 3). Розувастатин също така понижава съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C и nonHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 3: Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирана средна процентна промяна спрямо изходната стойност)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	4
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Терапевтичен ефект се получава в рамките на 1 седмица след започване на лечението, а 90% от максималния отговор се постигат след 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига след 4-та седмица и се задържа след това.

Розувастатин е ефективен при възрастни с хиперхолестеролемия, с или без хипертриглицеридемия, независимо от расата, пола или възрастта, както и при специални популации като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

От обобщени фаза III данни е доказано, че розувастатин е ефективен при третирането на по-голямата част от пациентите с хиперхолестеролемия тип IIa и IIb (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l) до целевите стойности, посочени в насоките на Европейското дружество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS); 1998)); около 80% от пациентите, третирани с 10 mg, достигат целевите стойности на EAS за нивата на LDL-C (<3 mmol/l).

В голямо проучване с дизайн на форсирано титриране 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия получават розувастатин от 20 mg до 80 mg. Всички дози показват благоприятен ефект върху липидните параметри и лечението до целевите стойности. След титриране до дневна доза от 40 mg (12-седмично лечение), LDL-C се понижава с 53%. Тридесет и три процента (33%) от пациентите достигат насоките на EAS за нивата на LDL-C (<3 mmol/l).

В отворено изпитване с форсирано титриране се оценява отговорът на розувастатин 20-40 mg при 42 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Средното намаление на LDL-C в общата популация е 22%.

В клинични проучвания с ограничен брой пациенти се установява, че розувастатин има адитивна ефикасност при понижаване на триглицеридите, когато се използва в комбинация с фенофибрат и при повишаване на нивата на HDL-C, когато се използва в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В мултицентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR), 984 пациенти на възраст между 45 и 70 години и с нисък риск за коронарна болест на сърцето (дефиниран като риск по Framingham <10% в продължение на 10 години), със средна стойност за LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза (установена чрез измерване на дебелината на интима медия на каротидните артерии (Carotid Intima Media Thickness, CIMT) са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забавя прогресията на максималната CIMT за всички 12 участъка в каротидните артерии, в сравнение с плацебо, с -0,0145 mm/година [95% доверителен интервал (ДИ) -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Промяната спрямо изходната стойност е -0,0014 mm/година (-0,12%/година (незначима)) за розувастатин в сравнение с прогресията от +0,0131 mm/година (1,12%/година (p<0,0001)) за плацебо. Все още не е доказана пряка взаимовръзка между намалението на CIMT и понижаването на риска от сърдечносъдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск за коронарна болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозата от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия, с висок риск (вж. точка 4.2).

В проучване на основанията за употреба на статини в първичната профилактика: интервенционално изпитване, оценяващо розувастатин (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, JUPITER) е оценяван ефектът на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични сърдечносъдови събития при 17 802 мъже (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо (n=8901) или розувастатин 20 mg веднъж дневно (n=8 901) и са проследявани при средна продължителност от 2 години.

Концентрацията на LDL-холестерола е намалена с 45% (p<0,001) в групата на розувастатин в сравнение с групата на плацебо.

При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица с изходен резултат за риска по Framingham > 20% (1 558 лица) има значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p=0,028) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Намалението на абсолютния риск в параметъра честота на събитията за 1 000 пациенто-години е 8,8. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група (p=0,193). При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица (общо 9 302 лица) с изходен резултат за риска по скалата SCORE ≥ 5% (екстраполиран да включва лица над 65 години) има значително понижение на комбинираната крайна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p=0,0003) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Намалението на абсолютния риск в параметъра честота на събитията е 5,1 за 1 000 пациенто-години. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група (p=0,076).

В изпитването JUPITER 6,6% от лицата на розувастатин и 6,2% от тези на плацебо прекратяват приложението на изследваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които довеждат до прекратяване на лечението са: миалгия (0,3% при розувастатин, 0,2% при плацебо), коремна болка (0,03% при розувастатин, 0,02% при плацебо) и обрив (0,02% при розувастатин, 0,03% при плацебо). Най-честите нежелани събития с честота, по-висока от или равна на плацебо, са инфекция на пикочните пътища (8,7% при розувастатин, 8,6% при плацебо), назофарингит (7,6% при розувастатин, 7,2% при плацебо), болка в гърба (7,6% при розувастатин, 6,9% при плацебо) и миалгия (7,6% при розувастатин, 6,6% при плацебо).

Педиатрична популация
Не са налични данни за употребата на Роксипер при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с периндоприл

Абсорбция и бионаличност
След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и пиковата концентрация се достига за 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Разпределение
Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Биотрансформация
Периндоприл е предлекарство. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достигат кръвотока под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл дава пет метаболита, всичките неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.
Тъй като приемът на храна намалява превръщането до периндоприлат, а с това и бионаличността, трет-бутиламиновият периндоприл трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Елиминиране
Периндоприлат се елиминира в урината и крайният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до достигане на равновесното състояние за 4 дни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 34

Линейност/нелинейност
Демонстрирана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

Старческа възраст
Елиминирането на периндоприлат се понижава при пациенти в старческа възраст, а така също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане
Желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждането (креатининов клирънс).
Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Цироза
Кинетиката на периндоприл се модифицира при пациентите с цироза: чернодробният клирънс на родителската молекула се намалява наполовина. Въпреки това, количеството образуван периндоприлат не се намалява и следователно, не се налага коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

<u>Свързани с индапамид</u>

Абсорбция
Индапамид се абсорбира бързо и напълно в храносмилателния тракт.
Пиковата плазмена концентрация се достига при хора приблизително един час след перорален прием на продукта.

Разпределение
Свързването с плазмените протеини е 79%.

Елиминиране
Времето на елиминационен полуживот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократното приложение не води до кумулация. Елиминирането е главно с урината (70% от дозата) и фецеса (22%) под формата на неактивни метаболити.

Бъбречно увреждане
Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

<u>Свързани с розувастатин</u>

Абсорбция
Максималните плазмени концентрации на розувастатин се достигат приблизително 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение
Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е основното място на синтеза на холестерол и клирънса на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, главно с албумина.

Биотрансформация
Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за метаболизма, базиран на цитохром P450. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са метаболитите N-дезметил и лактон. Метаболитът N-дезметил е с приблизително

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

50% по-малко активен от розувастатин, докато лактоновата форма се счита за клинично неактивна. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.

Елиминиране
Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фецеса (абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретират непроменени в урината. Плазменият елиминационен полуживот е около 20 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава при по-високи дози. Геометричната средна стойност на плазмения клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност/нелинейност
Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на дозата. Няма промени във фармакокинетичните параметри след многократни дневни дози.

Възраст и пол
Липсва клинично значим ефект на възрастта или пола върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е сходна или по-ниска от тази при възрастни доброволци (вж. „Педиатрична популация“ по-долу).

Раса
Фармакокинетичните проучвания показват, че при лица от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци), се наблюдава 2-пъти повишаване на средните стойности на AUC и C_{max} в сравнение с лица от кавказката раса; лицата от азиатско-индийски произход показват приблизително 1,3-пъти увеличение на средните стойности на AUC и C_{max}. Популационен фармакокинетичен анализ не разкрива клинично значими разлики във фармакокинетиката между групите от кавказката и черната раса.

Бъбречно увреждане
В проучване при лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не повлиява плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лицата с тежко увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), обаче, имат 3-пъти увеличение на плазмената концентрация и 9-пъти увеличение на концентрацията на N-дезметил метаболита, в сравнение със здрави доброволци. Плазмените концентрации на розувастатин в равновесното състояниепри пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи, в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане
В проучване при лица с различна степен на чернодробно увреждане няма данни за повишена експозиция на розувастатин при пациентите с оценка 7 или по-ниска по скалата на Child-Pugh. Двама пациента с резултати 8 и 9 по скалата на Child-Pugh, обаче, показват най-малко 2-пъти повишаване на системната експозиция в сравнение с пациентите с по-ниски резултати по скалата на Child-Pugh. Липсва опит при лица с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh.

Генетичен полиморфизъм
Разпределението на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, включва транспортерни протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетични полиморфизми SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуалните полиморфизми SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA са свързани с по-висока експозиция на розувастатин (AUC), в сравнение с генотипите SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Това специфично генотипизиране не се установява в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат такива видове полиморфизми, се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Педиатрична популация
Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 години или 6 до 17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастните пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето в продължение на 2-годишен период.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с периндоприл/индапамид

Периндоприл/индапамид показва малко по-висока токсичност от тази на компонентите си. При плъхове не се наблюдава засилване на бъбречните прояви. Комбинацията, обаче, предизвиква стомашно-чревна токсичност при кучета, а токсичните ефекти върху майката са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).
Независимо от това, тези нежелани ефекти се наблюдават при нива на дозите, съответстващи на доста висока граница на безопасността, в сравнение с използваните терапевтични дози.
Предклиничните проучвания, проведени поотделно с периндоприл и индапамид, не показват генотоксичен, карциногенен или тератогенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенен потенциал, а фертилитетът не се нарушава.

Свързани с розувастатин

Неклиничните данни за розувастатин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфичните изследвания за въздействие върху hERG не са оценявани.
Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са, както следва: при проучванията за токсичност при многократно прилагане хистопатологични промени на черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин, се наблюдават при мишки, плъхове, и в по-малка степен с ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, тестикуларна токсичност се наблюдава при маймуни и кучета, при по-високи дози. Репродуктивна токсичност се наблюдава при плъхове, с намален брой на котилото, намалено тегло на котилото и оцеляване на малките, при токсични за майката дози, като системните експозиции са няколко пъти над терапевтичните нива на експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Микрокристална целулоза (тип 200 LM)
Микрокристална целулоза (тип 112)
Кросповидон (тип A)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие
- Роксипер 10 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки
- Роксипер 20 mg/4 mg/1,25 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Роксипер 20 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

- Роксипер 10 mg/8 mg/2,5 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 60, 90 и 100 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6 , 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Роксипер 10 mg/4 mg/1,25 mg - Рег. № 20180255
Роксипер 20 mg/4 mg/1,25 mg - Рег. № 20180256
Роксипер 10 mg/8 mg/2,5 mg - Рег. № 20180257
Роксипер 20 mg/8 mg/2,5 mg - Рег. № 20180258

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.09.2018
Дата на последно подновяване: 03.06.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07 Март 2025

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.