

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane  
Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane  
Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane  
Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) oraz 1,25 mg indapamidum (*Indapamidum*)

#### Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) oraz 1,25 mg indapamidum (*Indapamidum*)

#### Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) oraz 2,5 mg indapamidum (*Indapamidum*).

#### Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) oraz 2,5 mg indapamidum (*Indapamidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

#### Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

Czerwonawo-brązowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR1 po jednej stronie. Średnica: około 7,5 mm (definiowana przez stemple).

#### Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

Różowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR2 po jednej stronie. Średnica: około 10 mm (definiowana przez stemple).

#### Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

Jasno-różowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR3 po jednej stronie. Średnica: około 10 mm (definiowana przez stemple).

#### Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

Jasnoróżowo-brązowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR4 po jednej stronie. Średnica: około 10 mm (definiowana przez stemple).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Roxiper jest wskazany jako leczenie zastępcze u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie rozuwastatyny, peryndoprylu i indapamidu, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna), mieszana dyslipidemia (typu IIb) lub homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Roxiper to jedna tabletki na dobę, najlepiej rano przed posiłkiem.

Produkt złożony nie jest wskazany w leczeniu początkowym.

Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Roxiper powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Roxiper należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana, powiązana choroba, zmiana stanu zdrowia pacjenta lub interakcja z innymi lekami) konieczna jest zmiana dawki któregośkolwiek ze składników produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne substancje czynne, aby określić dawkowanie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem leczniczym po sprawdzeniu wpływu na czynność nerek oraz ciśnienie krwi.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) przeciwwskazane jest stosowanie Roxiper w dawkach 10 mg/8 mg/2,5 mg i 20 mg/8 mg/2,5 mg. Produkt leczniczy Roxiper nie jest odpowiedni do stosowania u pacjentów z klirens kreatyniny <60 ml/min. U tych pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki pojedynczego składnika (patrz punkt 4.4).

Ocena stanu pacjenta powinna uwzględniać częste oznaczenia stężenia kreatyniny i potasu.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. Produkt leczniczy Roxiper jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3). Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie stwierdzono zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na rozuwastatynę u pacjentów z wynikiem wynoszącym 7 lub mniej w skali Childa-Pugha. Obserwowano jednak zwiększenie ekspozycji ustrojowej u osób z wynikiem wynoszącym 8 i 9 punktów w skali Childa-Pugha (patrz punkt 5.2).

U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak doświadczeń u pacjentów z wynikiem w skali Childa-Pugha powyżej 9 punktów.

#### Rasa

Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę obserwowano u osób pochodzenia azjatyckiego (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Polimorfizm genetyczny

Znane są szczególne rodzaje polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują takie szczególne rodzaje polimorfizmu, zalecana jest mniejsza dawka dobową rozuwastatyny.

#### Terapia skojarzona

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z pewnymi lekami, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteazy, w tym połączeniem rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy stosowanie tych leków jednocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania rozuwastatyny i terapii równoległej (patrz punkt 4.5).

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Roxiper nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono skuteczności i tolerancji produktu leczniczego Roxiper w tej grupie pacjentów.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

#### Przeciwwskazania związane z rozuwastatyną:

- nadwrażliwość na rozuwastatynę;
- czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśnione, utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz jakiegokolwiek podwyższenie aktywności aminotransferaz przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN);
- miopatia;
- jednoczesne stosowanie połączenia sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.5);
- jednoczesne leczenie cyklosporyną;
- ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

#### Przeciwwskazania związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na peryndopryl lub na jakikolwiek inny inhibitor ACE;
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego), związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4);
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Roxiper z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Roxiper wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5);
- pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);

- istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy w jedynej czynnej nerce (patrz punkt 4.4).

#### Przeciwwskazania związane indapamidem:

- nadwrażliwość na indapamid lub na jakikolwiek inny lek z grupy sulfonamidów;
- encefalopatia wątrobowa;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- hipokaliemia.

#### Przeciwwskazania związane z produktem leczniczym Roxiper:

Wszystkie wymienione powyżej przeciwwskazania, dotyczące każdego ze składników odnoszą się także do produktu leczniczego Roxiper.

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min);
- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 mL/min), dla Roxiper w dawkach 10 mg/8 mg/2,5 mg i 20 mg/8 mg/2,5 mg.

Ze względu na brak dostatecznego doświadczenia terapeutycznego, produkt leczniczy Roxiper nie powinien być stosowany u:

- pacjentów poddawanych dializoterapii;
- pacjentów z nieleczoną, niewyrównaną niewydolnością serca.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego podawania litu wraz produktem złożonym zawierającym peryndopryl i indapamid (patrz punkt 4.5).

##### Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano neutropenię/ agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyń leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopurinol lub prokainamid, lub w przypadku współistnienia tych czynników ryzyka, zwłaszcza, jeśli już wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, w kilku przypadkach odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka) (patrz także punkt 4.5 i 4.8).

##### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

##### Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani był rzadko zgłaszany u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym peryndopryl (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W razie wystąpienia takich objawów leczenie należy natychmiast przerwać, a pacjenta należy obserwować, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg ustępuje zwykle samoistnie, aczkolwiek można stosować leki przeciwhistaminowe w celu łagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może prowadzić do zgonu pacjenta. W przypadkach obrzęku języka, głośni lub krtani, który może powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny 1:1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) podtrzymywanie drożności dróg oddechowych.

Obrzęk naczynioruchowy występuje częściej u pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE niż u pacjentów innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nawet niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE, mogą wykazywać zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit. U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie był on poprzedzony obrzękiem twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być uwzględniany w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami NEP (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub gliptynami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub gliptynami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną).

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych (osy, pszczoły) opisywano pojedyncze przypadki występowania przedłużonych, groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Dlatego, u pacjentów z alergiami poddawanych odczulaniu, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadami. Reakcjom tym można zapobiec poprzez odstawienie inhibitora ACE, na co najmniej 24 godziny przed odczulaniem u pacjentów, którzy wymagają leczenia inhibitorami ACE.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

#### Pacjenci poddawani hemodializoterapii

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon wysokoprzepływowych (np. AN 69®) i jednocześnie otrzymujących inhibitor ACE zgłaszano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

#### Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

### Hipokaliemia

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi główne zagrożenie podczas leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Hipokaliemia może powodować zaburzenia czynności mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w kontekście ciężkiej hipokaliemii. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii (<3,4 mmol/l) u osób o zwiększonym ryzyku, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) osoby niedożywione (niezależnie od liczby przyjmowanych leków), pacjenci z marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową i z niewydolnością serca. U tych pacjentów hipokaliemia nasila kardiotoksyczność glikozydów naparstnicy i zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z indapamidem nie zapobiega hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów z niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku jakiegokolwiek leku przeciwnadciśnieniowego podawanego w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

### Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Zwykle nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas (patrz punkt 4.5).

### Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Do czynników ryzyka rozwoju hiperkaliemii należy niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące choroby, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, a także innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprim lub kotrimoskazol zwany też trimetoprimem/sulfametoksazolem a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, kwas acetylosalicylowy  $\geq 3$  g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus). Stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Hiperkaliemia może powodować poważne i niekiedy śmiertelne zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków uważa się za nieodzowne, należy stosować je z ostrożnością, często kontrolując stężenie potasu w surowicy. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

### Stężenie magnezu w osoczu

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Nadwrażliwość na światło

W czasie leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło w czasie leczenia, zaleca się jego przerwanie. Jeżeli ponowne podanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę odsłoniętych powierzchni skóry przed słońcem i sztucznym promieniowaniem UVA.

#### Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

Roxiper nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensem kreatyniny < 60 ml/min. U tych pacjentów dawka powinna być ustalana indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu (patrz punkt 4.2).

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniejszej, jawnej choroby nerek, u których badania krwi wskazują ich niewydolność, leczenie powinno być przerwane i ewentualnie rozpoczęte ponownie, mniejszą dawką lub tylko jedną z substancji czynnych produktu.

U tych pacjentów rutynowe kontrole medyczne powinny obejmować częste oznaczenia stężenia potasu i kreatyniny - najpierw po dwóch tygodniach, a następnie co dwa miesiące podczas całego okresu leczenia stałą dawką. Niewydolność nerek zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub ze współistniejącą niewydolnością nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Produktu leczniczego zwykle nie zaleca się u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny (w szczególności 40 mg) obserwowano białkomocz, zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym, który w większości przypadków miał charakter okresowy lub przemijający. Nie stwierdzono, aby białkomocz prognozował wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8).

#### Czynność nerek i leki moczopędne

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne jedynie wówczas, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (stężenie kreatyniny poniżej około 25 mg/l, tzn. 220 µmol/l u osoby dorosłej).

U osób w podeszłym wieku wartość stężenia kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, zgodnie ze wzorem Cockrofta:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu}$$

przy czym: wiek jest wyrażony w latach,  
masa ciała w kg,  
stężenie kreatyniny w osoczu w µmol/l.

Wzór ten ma zastosowanie u mężczyzn w podeszłym wieku, dla kobiet należy go skorygować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85.

Na początku leczenia indapamidem hipowolemia związana z utratą wody i sodu, wywołana przez lek moczopędny powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to doprowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca, czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje niepożądanych działań u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak może pogorszyć uprzednio występujące zaburzenia czynności nerek.

### Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów z uprzednio występującym niedoborem sodu istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia (w szczególności u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Z tego względu należy prowadzić systematyczną ocenę objawów klinicznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, które mogą wystąpić przy towarzyszących epizodach biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczne niedociśnienie może wymagać zastosowania dożylnego wlewu roztworu soli fizjologicznej. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po wyrównaniu objętości krwi i ciśnienia tętniczego, leczenie można ponownie rozpocząć mniejszą dawką lub tylko jedną z substancji czynnych produktu.

### Ryzyko niedociśnienia i (lub) niewydolności nerek (w przypadkach niewydolności serca, zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, itp.)

Obserwowano znaczne pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron zwłaszcza w przypadku znacznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (dieta z ograniczeniem sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z wyjściowo niskim ciśnieniem tętniczym, ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Hamowanie tego układu za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce oraz w trakcie pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagły spadek ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, związany z czynnościową niewydolnością nerek. Czasami, choć rzadko, może mieć ona ostry początek i występować w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia.

W takich przypadkach leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od mniejszej dawki, następnie stopniowo ją zwiększając.

### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na rewaskularyzacji. Stosowanie inhibitorów ACE może być jednak korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na zabieg rewaskularyzacyjny lub, gdy taki zabieg nie jest możliwy.

W przypadku, gdy produkt leczniczy Roxiper ma być zastosowany u pacjenta ze zwężeniem tętnicy nerkowej lub takim podejrzeniem, leczenie należy rozpocząć w warunkach szpitalnych.

### Zwężenie zastawki dwudzielnej lub aortalnej/kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

### Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny zgłaszano występowanie suchego kaszlu. Kaszel jest uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny jest nadal wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia.

### Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy zakończyć leczenie statyną.

### Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej rozwijającej się w piorunującą martwicę wątroby,

prowadzącą (czasami) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczką lub u których doszło do znaczącego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

#### Encefalopatia wątrobowa

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować, zwłaszcza w przypadku zaburzeń równowagi elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może skutkować wystąpieniem śpiączki wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi.

#### Stężenie sodu

Stężenie sodu należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia indapamidem, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia. Każde leczenie diuretyczne może spowodować hiponatremię, czasami z bardzo poważnymi następstwami. Zmniejszenie stężenia sodu początkowo może nie dawać objawów klinicznych i z tego też względu jego monitorowanie ma podstawowe znaczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz z marskością wątroby badania powinny być wykonywane częściej (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Hiponatremia i hipowolemia mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej; częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

#### Wydłużenie odstępu QT

Pacjenci z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od jego przyczyny (wrodzonej lub jatrogennej) są również zagrożeni zaburzeniami rytmu serca. Hipokaliemia, tak jak bradykardia, jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu ciężkich, potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, a w szczególności częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.

We wszystkich przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu powinien być przeprowadzony w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

W razie stwierdzenia małego stężenia potasu konieczne jest jego skorygowanie.

#### Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i prowadzić do przemieszającego, łagodnego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy. Znacznie zwiększone stężenie wapnia może wskazywać na nierozpoznaną nadczynność przytarczyc. U tych pacjentów leczenie należy przerwać i ocenić czynność przytarczyc.

#### Kwas moczowy

U pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego może się zwiększyć częstość napadów dny moczanowej.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować czynność nerek i stężenie potasu. Początkową dawkę należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza u pacjentów z niedoborem wody i elektrolitów), aby uniknąć nagłego niedociśnienia.

#### Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą

Ryzyko niedociśnienia dotyczy wszystkich pacjentów, lecz szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami krążenia mózgowego. Leczenie peryndoprylem należy u nich rozpoczynać od małych dawek.

#### Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej.

Stężenie glukozy we krwi powinno być uważnie kontrolowane u pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, zwłaszcza w trakcie pierwszego miesiąca przyjmowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Niektóre badania wskazują, że statyny, jako grupa leków, zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą w przyszłości wywołać hiperglikemię wymagającą leczenia przeciwcukrzycowego. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo, przeważnie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l.

#### Stężenie glukozy we krwi

Kontrola stężenia glukozy jest istotna u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza, gdy stężenie potasu jest małe.

#### Niewydolność serca / ciężka niewydolność serca

Leczenie pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopnia IV) lub z cukrzycą insulinozależną (samoistna skłonność do hiperkaliemii) powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarskim i z zastosowaniem zmniejszonej dawki początkowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową serca nie należy przerywać leczenia lekami beta-adrenolitycznymi; inhibitor ACE powinien zostać dołączony do leków beta-adrenolitycznych.

#### Różnice wynikające z rasy

Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl wykazuje wyraźnie mniejszą skuteczność przeciwnadciśnieniową u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie ze względu na większą częstość małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej.

Badania farmakokinetyczne wykazują zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie w przypadkach znieczulenia ogólnego, zwłaszcza, gdy stosowane leki znieczulające mają działanie hipotensyjne. Z tego względu, o ile to możliwe, zaleca się przerwanie przyjmowania długo działających inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak peryndopryl, na jeden dzień przed operacją.

#### Sportowcy

Sportowców należy ostrzec, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną - indapamid, która może dawać dodatnie wyniki w testach antidopingowych.

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta

Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe leczenie polega na jak najszybszym przerwaniu podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie innym lekiem lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, a w szczególności dawkami większymi niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rhabdomyolizę. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy podczas stosowania ezetymibu w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5), dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków. Tak, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rhabdomyolizy związanej z przyjmowaniem rozuwastatyny jest większa po dawce 40 mg, co zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

### Miastenia rzekomoporaźna lub miastenia oczna

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Roxiper. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

### Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieje jakakolwiek inna alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przekracza GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że wyjściowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, nie należy rozpoczynać leczenia.

### Przed leczeniem rozuwastatyną

Rozuwastatynę, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rhabdomyolizy po zastosowaniu rozuwastatyny. Do tych czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym;
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem;
- nadużywanie alkoholu;
- wiek powyżej 70 lat;
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2);
- jednoczesne stosowanie fibratów.

W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko względem możliwych korzyści wynikających z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

### Podczas leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionych bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub skurczy mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ( $>5 \times$  GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest  $\leq 5 \times$  GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami, w tym rozuwastatyną, lub po jego

zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże obserwowano zwiększoną częstość zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania rozuwastatyny i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania rozuwastatyny i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawkach 30 mg i 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Rozuwastatyny nie należy stosować u pacjentów, u których występuje ostry, ciężki stan, wskazujący na miopatię lub sprzyjający rozwojowi niewydolności nerek w wyniku rhabdmiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, duży zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawek).

Produktu leczniczego Roxiper nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu przyjmowania kwasu fusydowego. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rhabdmiolizy (także śmiertelne) u pacjentów leczonych takim skojarzeniem (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Roxiper i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Inhibitory proteazy

U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści płynące ze zmniejszenia stężenia lipidów przez rozuwastatynę u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku leczenia i podczas zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, bez dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Podczas stosowania rozuwastatyny występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS ang. Stevens-Johnson syndrome) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Roxiper i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania leku Roxiper, nie należy nigdy ponownie stosować tego leku u tego pacjenta.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

#### Jednoczesne stosowanie niezalecane

*Lit:* opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas równoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z indapamidem wraz z litem nie jest zalecane, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

*Baklofen:* nasilenie działania hipotensyjnego. Kontrola ciśnienia tętniczego i czynności nerek oraz dostosowanie dawki leków przeciwnadciśnieniowych w razie potrzeby.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/na dobę):* podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tzn. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NLPZ), może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym nawet ciężkiej niewydolności nerek oraz podwyższenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wyjściowo zaburzoną czynnością nerek. Takie skojarzenie leków należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy mieć na uwadze kontrolę czynności nerek po wdrożeniu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym okresie.

#### Skojarzenia wymagające ostrożności

*Leki przeciwdepresyjne z grupy imipraminy (trójpierścieniowe), neuroleptyki:* nasilenie działania hipotensyjnego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

### Dotyczące peryndoprylu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Leki zwiększające ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie można rozpocząć stosowania sakubitrylu/walsartanu przed upływem 36 godzin od przyjęcia

ostatniej dawki peryndoprylu. Leczenia peryndoprylem nie można rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. sirolimusem, ewerolimusem, temsirolimusem) i gliptynami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną) może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Leki powodujące hiperkaliemię*

Chociaż stężenie potasu w surowicy zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych Roxiper może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim, a także kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), ponieważ trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, podobnie jak amiloryd. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. W związku z tym nie zaleca się łączenia Roxiper z wyżej wymienionymi lekami. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest wskazane, leki należy stosować z zachowaniem ostrożności i częstym monitorowaniem stężenia potasu w surowicy.

#### *Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):*

*Aliskiren:* u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

*Pozaustrójowe metody leczenia:* pozaustrójowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

#### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

*Aliskiren:* u innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).

*Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II:* w literaturze przedmiotowej opisywano, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

*Estramustyna:* istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

*Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skojarzeniu), potas (sól):* Hiperkaliemia (potencjalnie prowadząca do śmierci), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniami czynności nerek (dodatkowe działanie hiperkaliemiczne). Nie zaleca się równoczesnego stosowania peryndoprylu z wymienionymi wyżej lekami. Jeżeli mimo to jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Roxiper z wymienionymi lekami jest wskazane, należy zachować

ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz punkt „Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności”.

#### Skójazzenia wymagające szczególnej ostrożności

*Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące (zgłaszane dla kaptoprylu oraz enalaprylu))*: Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

*Leki moczopędne nieoszczędzające potasu*: u pacjentów otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem soli, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu.

*W nadciśnieniu tętniczym*, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej, stopniowo zwiększanej dawki.

*W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi*, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, jeśli to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu. We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenia kreatyniny).

*Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)*: eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE: w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu. Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

#### Skójazzenia wymagające ostrożności

*Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne*: jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.

*Allopuryinol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo) lub prokainamid*: jednoczesne stosowanie tych leków wraz z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększenia ryzyka leukopenii (patrz punkt 4.4).

*Leki znieczulające*: inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających (patrz punkt 4.4).

*Złoto*: u pacjentów otrzymujących parenteralnie sole złota (aurotiojabłczan sodu) jednocześnie z inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, opisywano rzadko reakcje podobne jak po podaniu azotanów (uderzenia gorąca, nudności, wymioty i niedociśnienie).

*Leki działające sympatykomimetycznie:* leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

### Dotyczące indapamidu

#### Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

*Leki wywołujące częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes:* ze względu na ryzyko hipokaliemii, indapamid powinien być stosowany z ostrożnością z lekami, które mogą wywoływać *torsades de pointes*, takimi jak, (ale nie tylko): leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre neuroleptyki fenotiazyny (np. chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (np. droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (np. pimozyd); inne leki, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *i.v.*, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina *i.v.*, metadon, astemizol, terfenadyna. Zapobieganie hipokaliemii oraz wyrównanie stężenia potasu w razie potrzeby: monitorowanie odstępu QT.

*Leki zmniejszające stężenie potasu, takie jak amfoterycyna B (i.v.), glikokortykoidy oraz mineralokortykoidy (podawane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające pobudzające motorykę jelit:* zwiększone ryzyko hipokaliemii (działanie addytywne). Monitorowanie stężenia potasu i jego wyrównanie w razie potrzeby; szczególna ostrożność jest wymagana podczas leczenia glikozydami nasercowymi. Należy stosować leki przeczyszczające niepobudzające motoryki jelit.

*Preparaty naparstnicy:* Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy monitorować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

*Allopurinol:* Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurinol.

#### Skojarzenia wymagające ostrożności

*Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren):* Chociaż racjonalne łączenie leków jest przydatne u niektórych pacjentów, nadal może wystąpić hipokaliemia lub hiperkaliemia (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu i EKG, a w razie potrzeby zweryfikować leczenie.

*Metformina:* kwasica mleczanowa spowodowana przez metforminę, powstała w wyniku czynnościowej niewydolności nerek mogącej wynikać z przyjmowania leków moczopędnych, a w szczególności diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, kiedy stężenie kreatyniny w osoczu przekracza 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

*Środki kontrastujące zawierające jod:* W przypadkach odwodnienia wywołanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek środków kontrastujących zawierających jod. Przed podaniem związków jodowanych należy nawodnić pacjenta.

*Wapń (sole):* Ryzyko zwiększonego stężenia wapnia w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

*Cyklosporyna, takrolimus:* Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny, bez zmiany stężenia krążącej cyklosporyny, nawet, jeśli brak zaburzeń wodno-elektrolitowych.

*Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólne):* osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

## Związane z rozuwastatyną

### Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na rozuwastatynę

*Inhibitory białek transportowych:* Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 oraz transportera BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i produktów leczniczych będących inhibitorami tych białek transportowych może spowodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

*Cyklosporyna:* Podczas leczenia skojarzonego rozuwastatyną i cyklosporyną, wartość AUC dla rozuwastatyny była około siedmiokrotnie większa niż obserwowana u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących cyklosporynę jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

*Inhibitory proteazy:* Jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1), choć dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo w badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i leku złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru) powodowało około trzykrotne zwiększenie wartości AUC i siedmiokrotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  rozuwastatyny w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie z niektórymi skojarzeniami inhibitorów proteazy można brać pod uwagę po ostrożnym rozważeniu dostosowania dawki rozuwastatyny w oparciu o przewidywane zwiększenie ekspozycji na nią (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

*Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów:* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych ze swoistych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te mogą same powodować miopatię, nawet gdy są podawane w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania z fibratem przeciwwskazane jest podawanie dawek 30 mg i 40 mg (patrz punkt 4.4). W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg.

*Ezetymib:* U pacjentów z hipercholesterolemią jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny (Tabela 1). Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (w postaci działań niepożądanych) między produktem leczniczym Roxiper i ezetymibem (patrz punkt 4.4).

*Leki zobojętniające kwas solny w żołądku:* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej kwas solny zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

*Erytromycyna:* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC i o 30% wartości  $C_{max}$  rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

*Enzymy cytochromu P450:* Wyniki badań *in vivo* i *in vitro* wskazują, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. Z tego względu nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie

istotnych interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) i ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

*Tikagrelor:* Tikagrelor może wpływać na nerkowe wydalanie rozuwastatyny, zwiększając ryzyko akumulacji rozuwastatyny. Chociaż właściwy mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach, równoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, wzrostu aktywności CPK (kinaza fosfokreatynowa) i rabdomiolizy.

*Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1):* Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawkę rozuwastatyny należy zmodyfikować. W przypadku, gdy oczekuje się około dwukrotnego lub wyższego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę, leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie była większa niż uzyskiwana po podaniu rozuwastatyny w dawce dobowej 40 mg, bez powodujących interakcję produktów leczniczych, np. podanie 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotne zwiększenie ekspozycji) oraz 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (3,1-krotne zwiększenie ekspozycji).

Jeśli zaobserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, należy jednak zachować ostrożność, podczas zwiększania dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

**Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych leków na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych**

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
<b>2-krotny lub większy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny</b>		
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg - 100 mg - 100 mg) + Woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotne ↑
Cyklosporyna 75 mg BID do 200 mg BID, przez 6 miesięcy	10 mg OD, przez 10 dni	7,1-krotne ↑
Darolutamid 600 mg BID, przez 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2-krotne ↑
Regorafenib 160 mg, OD, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne ↑
Atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg OD, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotne ↑
Roksadustat 200 mg co drugi dzień	10 mg, dawka pojedyncza	2,9-krotnie ↑
Welpataswir 100 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne ↑
Ombitaswir 25 mg / parytaprewir 150 mg/ Rytonawir 100 mg OD/ dazabuwir 400 mg BID, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotne ↑
Teryflunomid	Brak danych	2,5-krotnie ↑
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg OD, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne ↑
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg OD, przez 7 dni	5 mg OD, przez 7 dni	2,2-krotne (↑)
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg BID, przez 17 dni	20 mg OD, przez 7 dni	2,1-krotne ↑
Kapmatynib 400 mg BID	10 mg, dawka pojedyncza	2,1-krotne ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne ↑
Fostamatinib 100 mg dwa razy na dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2,0-krotne ↑

Tafamidis 61 mg BID w dniu 1 i 2, następnie OD w dniach od 3 do 9      10 mg, dawka pojedyncza      2,0-krotne ↑

---

**Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny**

---

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotnie ↑
Gemfibrozyl 600 mg BID, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotne ↑
Eltrombopag 75 mg OD, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotne ↑
Darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg BID, przez 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotne ↑
Typranawir 500 mg / rytonawir 200 mg BID, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑
Dronedaron 400 mg BID	Niedostępny	1,4-krotne ↑
Itrakonazol 200 mg OD, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑ **
Ezetymib 10 mg OD, przez 14 dni	10 mg, OD, przez 14 dni	1,2-krotne ↑**

---

**Zmniejszenie AUC rozuwastatyny**

---

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg QID, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, przez 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓

\*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny.

Zwiększenie zostało oznaczone symbolem “↑”, brak zmiany “↔”, a zmniejszenie – symbolem “↓”.

\*\*Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję

AUC = pole pod krzywą; OD = raz/dobę; BID = dwa razy/dobę; TID = trzy razy/dobę; QID = cztery razy/dobę

---

Następujące produkty lecznicze/skojarzenia produktów leczniczych nie miały klinicznie istotnego wpływu na współczynnik AUC rozuwastatyny podczas jednoczesnego podawania: Aleglitazar 0,3 mg przez 7 dni; Fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni; Flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni; Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 8 dni; Ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni; Ryfampina 450 mg raz/dobę, przez 7 dni; Sylimaryna 140 mg trzy razy/dobę, przez 5 dni.

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

*Antagoniści witaminy K:* Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym kumarynowym lekiem przeciwzakrzepowym) może powodować zwiększenie wartości INR (międzynarodowy wskaźnik normalizowany). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie wartości INR. W takiej sytuacji należy odpowiednio kontrolować wartość tego wskaźnika.

*Doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza (HTZ):* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradiolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków stosowanych jako HTZ, dlatego też nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak takie skojarzone leczenie stosowano powszechnie u kobiet w badaniach klinicznych i było ono dobrze tolerowane.

*Inne leki*

*Digoksyna:* W oparciu o dane z badań dotyczących swoistych interakcji, nie oczekuje się występowania istotnych klinicznie interakcji z digoksyną.

*Kwas fusydowy:* Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydowym. Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania kwasu fusydowego podawanego ogólnoustrojowo i statyn. Mechanizm tej interakcji nie jest jeszcze znany (interakcja farmakodynamiczna, farmakokinetyczna czy mieszana). Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym śmiertelne) u pacjentów przyjmujących takie skojarzenie. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego (patrz także punkt 4.4).

*Dzieci i młodzież*

Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Roxiper jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią.

##### Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne z zastosowaniem produktów leczniczych o działaniu hipotensyjnym, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znanym czynnikiem uszkodzającym płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksycznym dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Przewlekłe narażenie na leki tiazydowe podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ krwi w macicy i łożysku, co może być przyczyną niedokrwienia płodowo-łożyskowego i opóźnienia rozwoju płodu. Ponadto odnotowano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, których matki przyjmowały leki tiazydowe tuż przed porodem.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Ponieważ cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyściami płynącymi z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego produktu leczniczego, leczenie należy natychmiast przerwać.

##### Karmienie piersią

Produkt leczniczy Roxiper jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, nie jest on zalecany do stosowania w tym okresie. Zaleca się wybór innych sposobów leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie karmienia piersią, zwłaszcza przy karmieniu noworodków i wcześniaków.

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania indapamidu lub metabolitów do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią powoduje zmniejszenie a nawet zahamowanie wydzielania mleka.

Indapamid nie jest zalecany podczas karmienia piersią.

Rozuwastatyna przenika do mleka samic szczura. Ograniczone dane pochodzące z opublikowanych doniesień wskazują, że rozuwastatyna jest obecna również w mleku kobiet karmiących. Z uwagi na mechanizm działania rozuwastatyny, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt.

### Płodność

#### *Związane z peryndoprylem i indapamidem*

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

#### *Rozuwastatyna*

Brak znanego wpływu na płodność po zastosowaniu rozuwastatyny.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Roxiper nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić osobnicze reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub przy jednoczesnym stosowaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak właściwości farmakodynamiczne rozuwastatyny wskazują na niewielkie prawdopodobieństwo takiego wpływu. Podczas leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co należy wziąć pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zmniejszona.

## **4.8 Działania niepożądane**

### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

- po podaniu peryndoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, skurcze mięśni i astenia.
- po podaniu indapamidu: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypki plamkowo- grudek.

### b. Tabela wykazująca działania niepożądane

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu były obserwowane następujące działania niepożądane, które pogrupowano według następującej częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Rozuwastatyna
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Eozynofilia	Niezbyt często*	-	
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko	
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-	
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych)	-	Często	Rzadko
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Cukrzyca <sup>1</sup>	-	-	Często
	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Niezbyt często	-
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko	-
	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Często	-
	Hipochloremia	-	Rzadko	-
	Hipomagnezemia	-	Rzadko	-

<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-	Nieznana
	Splątanie	Bardzo rzadko	-	-
	Depresja	Niezbyt często	-	Nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-	Często
	Ból głowy	Często	Rzadko	Często
	Parestezje	Często	Rzadko	-
	Zaburzenie smaku	Często	-	-
	Senność	Niezbyt często*	-	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana	-
	Neuropatia obwodowa	-	-	Nieznana
	Polineuropatia	-	-	Bardzo rzadko
	Utrata pamięci	-	-	Bardzo rzadko
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	Nieznana	-	
Miastenia	-	-	Nieznana	
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana	-
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana	-
	Zamazane widzenie	-	Nieznana	-
	Ostra jaskra zamkniętego kąta	-	Nieznana	-
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	-	Nieznana	-
	Miastenia oczna	-	-	Nieznana
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko	-
	Szum uszny	Często	-	-
<b>Zaburzenia serca</b>	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-

	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5	-	Nieznana	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), patrz punkt 4.4	Często	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-	-
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko	-	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	-	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-	Nieznana
	Duszność	Często	-	Nieznana
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból brzucha	Często	-	Często
	Zaparcie	Często	Rzadko	Często
	Biegunka	Często	-	Nieznana
	Niestrawność	Często	-	-
	Nudności	Często	Rzadko	Często
	Wymioty	Często	Niezbyt często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko	-
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko	
	Żółtaczka	-	-	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Świąd	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka plamkowo- grudkowa	-	Często	-
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	-
	Plamica	-	Niezbyt często	-
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana	-
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko	-

	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	Nieznana
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	-	-	Nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Skurcze mięśni	Często	Nieznana	-
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego	-	Nieznana	-
	Ból stawów	Niezbyt często*	-	Bardzo rzadko
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-	Często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	-	-	Rzadko
	Rabdomioliza	-	Nieznana	Rzadko
	Oslabienie mięśni		Nieznana	
	Zespół toczniopodobny	-	-	Rzadko
	Zerwanie mięśni	-	-	Rzadko
	Zaburzenia ścięgien, czasami zerwanie ścięgien	-	-	Nieznana
	Immuno zależna miopatia martwicza	-	-	Nieznana
	<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-
Ostra niewydolność nerek		Rzadko	Bardzo rzadko	-
Bezmocz lub skąpomocz		Rzadko	-	-
Krwiomocz				Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Ginekomastia	-		Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Astenia	Często	-	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-	Nieznana
	Gorączka	Niezbyt często*	-	-
	Zmęczenie	-	Rzadko	-
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana	Często
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	Nieznana	-

	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana	-
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Upadki	Niezbyt często*	-	-

\* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

<sup>1</sup> Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki.

### Dodatkowe informacje związane z rozuwastatyną

#### Opis wybranych działań niepożądanych

*Działanie na nerki:* U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Przesunięcie ilości białka w moczu od „brak” lub „śląd” do „++” lub więcej stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie ustępuje podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, a badania kliniczne wykazały niewielką częstość występowania tego objawu.

*Działanie na mięśnie szkieletowe:* U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a w szczególności w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśniowe, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości  $>5$  x GGN, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

*Działanie na wątrobę:* Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia czynności seksualnych,
- w pojedynczych przypadkach - śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

#### *Dzieci i młodzież*

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności  $>10$  x GGN oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej u dzieci

i młodzieży niż u dorosłych (patrz punkt 4.4). Poza tym profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny.

### **Dodatkowe informacje związane z indapamidem**

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i <3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Najbardziej prawdopodobnym działaniem niepożądanym w przypadku przedawkowania jest niedociśnienie, niekiedy przebiegające z nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, splątaniem psychicznym, skąpomoczem, który może ulec progresji do bezmoczności (wskutek hipowolemii). Mogą pojawić się zaburzenia wodno-elektrolitowe (małe stężenie sodu i potasu).

### Postępowanie po przedawkowaniu

Brak specjalnej terapii w przypadku przedawkowania. Pacjentów należy leczyć objawowo, stosując odpowiednie działania podtrzymujące. Pierwsze środki, jakie należy przedsięwziąć, to szybka eliminacja przyjętego leku poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie przywrócenie równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku medycznym aż do wyrównania zaburzeń. W razie wystąpienia nasilonego niedociśnienia pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej z głową poniżej poziomu ciała. W razie konieczności można podać dożylny wlew izotonicznego roztworu soli fizjologicznej lub zastosować inną dowolną metodę wypełniania łożyska naczyniowego. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej.

Peryndoprylat, aktywna postać peryndoprylu, może być usunięty za pomocą dializy (patrz punkt 5.2). Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna w przypadku rozuwastatyny.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, połączenia leków zmniejszających stężenie lipidów, Kod ATC: C10BX13.

Produkt leczniczy Roxiper jest lekiem złożonym zawierającym sól tert-butyloaminową peryndoprylu (inhibitor konwertazy angiotensyny), indapamid (chlorosulfamoidowy lek moczopędny) oraz rozuwastatynę - wybiórczy i kompetycyjny inhibitor reduktazy HMG-CoA. Jego właściwości farmakologiczne wynikają z właściwości każdej z substancji czynnych z osobna oraz z działania synergistycznego typu addytywnego skojarzenia peryndoprylu i indapamidu.

### Mechanizm działania

#### Dotyczące peryndoprylu

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, odpowiedzialną za zwężanie naczyń; ponadto, enzym ten pobudza wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy oraz stymuluje rozpad bradykininy, substancji o działaniu naczyniorozszerzającym, do nieaktywnych heptapeptydów.

Działanie to prowadzi do:

- zmniejszenia wydzielania aldosteronu,
- wzrostu aktywności reninowej osocza, ponieważ ustaje ujemne sprzężenie zwrotne wywołane przez aldosteron,
- zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego przy przewlekłym leczeniu, przy czym działanie to jest najbardziej nasilone w łożysku naczyniowym mięśni i nerek i nie towarzyszy mu zatrzymanie sodu i wody ani odruchowa tachykardia.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu ma miejsce również u pacjentów z niskim lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego aktywnego metabolitu, peryndoprylatu. Pozostałe metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza obciążenie serca przez:

- rozszerzanie naczyń żylnych prawdopodobnie wywołane zmianami metabolizmu prostaglandyn: zmniejszenie obciążenia wstępnego serca,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego: zmniejszenie następczego obciążenia serca.

Badania u pacjentów z niewydolnością krążenia wykazały, że peryndopryl:

- obniża ciśnienie napełniania lewej i prawej komory serca,
- zmniejsza całkowity obwodowy opór naczyniowy,
- zwiększa pojemność minutową serca i poprawia wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*),
- zwiększa przepływ krwi w mięśniach.

Poprawie uległy również wyniki testu wysiłkowego.

#### Dotyczące indapamidu

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy. Farmakologicznie związany jest z grupą tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje resorpcję zwrotną sodu w części korowej nerek. Nasila wydalanie sodu i chlorków z moczem oraz, w mniejszym stopniu, wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i wywierając działanie przeciwnadciśnieniowe.

#### Dotyczące rozuwastatyny

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, prowadząc do zmniejszenia całkowitej ilości cząsteczek VLDL i LDL.

### Działanie farmakodynamiczne

#### Dotyczące peryndoprylu i/lub indapamidu

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, peryndopryl i/lub indapamid wywiera zależne od dawki działanie zmniejszające skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny. Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w czasie krótszym niż jeden miesiąc, nie obserwując zjawiska tachyfilaksji; odstawienie leczenia nie powoduje efektu z odbicia. W trakcie badań klinicznych jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu wywierało działanie przeciwnadciśnieniowe o synergistycznym charakterze w stosunku do działania poszczególnych składników osobno.

Wieloośrodkowe, randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie PICXEL z podwójnie ślepą próbą obejmowało ocenę echokardiograficzną wpływu skojarzenia peryndoprylu z indapamidem na przerost lewej komory (LVH, ang. *left ventricular hypertrophy*,) w porównaniu z monoterapią enalaprylem. W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i LVH (zdefiniowanym jako wartość wskaźnika masy lewej komory (ang. *left ventricular mass index*, LVMI)  $>120 \text{ g/m}^2$  u mężczyzn oraz  $>100 \text{ g/m}^2$  u kobiet) byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej peryndopryl 2 mg z indapamidem 0,625 mg lub do grupy przyjmującej enalapryl 10 mg raz na dobę przez okres jednego roku. Dawkę dobierano w zależności od kontroli ciśnienia tętniczego aż do 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu oraz 40 mg enalaprylu raz na dobę. Jedynie 34% pacjentów leczonych było do końca badania przy pomocy 2 mg peryndoprylu i 0,625 mg indapamidu (w porównaniu z 20% dla enalaprylu 10 mg).

Po zakończeniu leczenia LVMI obniżył się znamienne bardziej w grupie peryndoprylu z indapamidem ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) niż w grupie enalaprylu ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) w całej populacji poddanej randomizacji. Różnica pomiędzy grupami pod względem zmiany LVMI wynosiła  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Peryndopryl 8 mg z indapamidem 2,5 mg na dobę wywierał silniejszy wpływ na LVMI.

W zrandomizowanej populacji, szacowane średnie różnice w wartościach ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami, wynosiły:  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) dla ciśnienia skurczowego oraz  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) dla ciśnienia rozkurczowego, na korzyść grupy peryndoprylu z indapamidem.

#### Dotyczące peryndoprylu

Peryndopryl działa we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego występuje zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje między 4 i 6 godziną od przyjęcia pojedynczej dawki leku i utrzymuje się przez 24 godziny. Po 24 godzinach znaczna część (ok. 80%) konwertazy angiotensyny jest nadal zablokowana.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego następuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez zjawiska tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wiąże się z wystąpieniem efektu z odbicia.

Peryndopryl działa rozszerzająco na naczynia krwionośne i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje zaburzenia histomorfometryczne w tętnicach oporowych i redukuje przerost lewej komory serca. W razie potrzeby, dodanie tiazydowego leku moczopędnego zapewnia synergistyczne działanie addycyjne.

Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii w porównaniu z monoterapią lekiem moczopędnym.

#### *Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)*

Dwa duże, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Dotyczące indapamidu

Indapamid w monoterapii wywiera działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymujące się przez 24 godziny. Działanie to pojawia się po dawkach, przy których działanie moczopędne jest nieznaczne. Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu jest proporcjonalne do poprawy podatności naczyń tętniczych oraz do zmniejszenia całkowitego i naczyniowego oporu obwodowego. Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Przy zwiększaniu dawki tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego działanie przeciwnadciśnieniowe osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nasilają się. Jeśli leczenie nie jest skuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto dowiedziono, że w krótkiej, średniej i długotrwałej obserwacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, indapamid:

- nie wywiera wpływu na metabolizm lipidów: triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu HDL,
- nie wywiera wpływu na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

#### Dotyczące rozuwastatyny

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

**Tabela 3. Reakcja na zastosowaną dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb) (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)**

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

Działanie lecznicze jest osiągnięte w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% pełnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią występującą z lub bez hipertriglicydemii, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, z 1998). Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l).

W dużym badaniu klinicznym, obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 mg do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki wykazały korzystne działanie na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C <3 mmol/l (które jest celem terapii wg zaleceń EAS) osiągnęło trzydzieści trzy procent (33%) pacjentów.

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 mg do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

Z badań klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wynika, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem zwiększa skuteczność zmniejszania stężenia triglicerydów oraz, że stosowanie jednocześnie z niacyną zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (METEOR), randomizowano 984 pacjentów w wieku 45-70 lat oraz z małym ryzykiem choroby wieńcowej (określanym w skali ryzyka Framingham jako < 10% przez ponad 10 lat), ze średnim stężeniem LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale z subkliniczną miażdżycą tętnic (rozpoznawaną na podstawie grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych [ang. Carotid Intima Media Thickness – CIMT]) do grupy otrzymującej 40 mg rozuwastatyny raz na dobę lub placebo przez 2 lata. Rozuwastatyna istotnie spowalniała odsetek progresji maksymalnej CIMT w 12 punktach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła -0,0014 mm/rok [-0,12 %/rok (nieistotna)] dla rozuwastatyny w porównaniu do progresji +0,0131 mm/rok [1,12%/rok (p<0,0001)] w przypadku placebo. Dotychczas nie wykazano bezpośredniej korelacji pomiędzy obniżeniem CIMT a zmniejszeniem ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu METEOR reprezentowała grupę niskiego ryzyka choroby wieńcowej serca i nie odzwierciedlała populacji docelowej dla rozuwastatyny 40 mg. Dawkę 40 mg należy przepisywać wyłącznie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią z grupy wysokiego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

W badaniu: Justification for the Use of Statins In Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn ( $\geq 50$  lat) i kobiet ( $\geq 60$  lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo ( $n=8901$ ) i grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę ( $n=8901$ ), a średni czas trwania badania wynosił 2 lata.

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 45% ( $p < 0,001$ ) w grupie stosującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo.

Analiza *post hoc* w podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka, u których wyjściowy wynik na skali ryzyka Framingham był większy niż 20% (1558 uczestników) wykazała znaczącą redukcję złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego ( $p = 0,028$ ) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka ( $p = 0,193$ ). Analiza *post hoc* w podgrupie wysokiego ryzyka (łącznie 9302 uczestników) z wyjściowym wynikiem na skali ryzyka SCORE  $\geq 5\%$  (po ekstrapolacji w celu włączenia uczestników w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono znaczącą redukcję ryzyka w złożonym punkcie końcowym obejmującym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego ( $p = 0,0003$ ) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka ( $p = 0,076$ ).

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie stosującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie placebo), zapalenia nosa i gardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

#### *Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące stosowania produktu Roxiper u dzieci nie są dostępne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dotyczące peryndoprylu

#### *Wchłanianie i biodostępność*

Po podaniu doustnym wchłanianie peryndoprylu jest szybkie i maksymalne stężenie jest osiągnięte po upływie 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

#### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji wynosi około 0,2 l/kg dla wolnego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, dotyczy przede wszystkim konwertazy angiotensyny i jest zależne od stężenia.

#### *Metabolizm*

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanej dawki peryndoprylu dostaje się do krążenia w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Peryndopryl ulega przekształceniu nie tylko do czynnego metabolitu, peryndoprylatu, lecz także do pięciu innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 3 do 4 godzin. Spożywanie pokarmów hamuje przekształcanie peryndoprylu do peryndoprylatu, a zatem i jego biodostępność; sól tert-butyloaminowa peryndoprylu powinna być podawana doustnie w pojedynczej dawce dobowej rano, przed posiłkiem.

#### *Eliminacja*

Peryndoprylat ulega eliminacji z moczem i końcowy okres półtrwania wolnej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni

#### *Liniowość lub nieliniowość*

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u osób w podeszłym wieku, jak również u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W zaburzeniach czynności nerek zaleca się ustalenie dawki w oparciu o stopień zaburzeń filtracji (klirens kreatyniny).

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

#### *Marskość wątroby*

Kinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej ulega zmniejszeniu o połowę. Jednakże, ilość powstającego peryndoprylatu nie zmienia się, dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Dotyczące indapamidu

#### *Wchłanianie*

Indapamid ulega szybkiemu i całkowitemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu osiąga u ludzi po upływie około jednej godziny po podaniu doustnym.

#### *Dystrybucja*

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 79%.

#### *Eliminacja*

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Wielokrotne podawanie nie powoduje kumulacji leku. Eliminacja następuje przede wszystkim z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22 %) w postaci nieaktywnych metabolitów.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetyka nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek.

### Dotyczące rozuwastatyny

#### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 5 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

#### *Dystrybucja*

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, która jest głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania frakcji LDL cholesterolu. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami.

### *Metabolizm*

Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla enzymów układu cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie. W metabolizmie rozuwastatyny bierze udział głównie izoenzym CYP2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu jest uważany za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HMG-CoA.

### *Eliminacja*

Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Okres ten nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia wartość geometryczna klirensu osoczkowego wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przy użyciu transportera błonowego OATP-C. Jest to ważny transporter w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

### *Liniowość lub nieliniowość*

Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu dawek dobowych.

### *Wiek i płeć*

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna do farmakokinetyki u dorosłych ochotników (patrz poniżej punkt „Dzieci i młodzież”).

### *Rasa*

Badania farmakokinetyki pokazują około dwukrotne zwiększenie średniej wartości AUC i  $C_{max}$  u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U ras azjatyckich i hinduskich stwierdza się około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i  $C_{max}$ . Badania farmakokinetyczne nie wykazały istotnych klinicznie różnic między populacją rasy kaukaskiej i czarnej.

### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniach u osób z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) stwierdzono trzykrotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i dziewięciokrotne zwiększenie stężenia metabolitu N-demetylowego w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę, u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej dwukrotne zwiększenie ekspozycji ustrojowej w porównaniu z pacjentami o mniejszej liczbie punktów w skali Childa-Pugha. Brak doświadczeń u pacjentów z wynikiem powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

### *Polimorfizm genetyczny*

W wychwytywaniu przez wątrobę inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, biorą udział białka transportowe OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub)

ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Polimorfizm w genie kodującym SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421 AA wiąże się z większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) niż u osób z genotypem SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Tak szczegółowe genotypowanie nie stanowi elementu praktyki klinicznej, ale u pacjentów z rozpoznanym polimorfizmem tego rodzaju zaleca się stosowanie rozuwastatyny w mniejszej dawce dobowej.

#### *Dzieci i młodzież*

Dwa badania farmakokinetyczne z zastosowaniem rozuwastatyny (podawanej w tabletkach) dzieciom i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 10 do 17 lat lub od 6 do 17 lat (łącznie 214 pacjentów) wykazały, że ekspozycja na działanie leku u dzieci i młodzieży jest porównywalna lub mniejsza niż z ekspozycją u pacjentów dorosłych. Ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki oraz czasu w okresie 2-letnim.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

Peryndopryl z indapamidem wykazuje nieznacznie zwiększoną toksyczność w porównaniu do każdej z tych substancji. Objawy nerkowe u szczurów prawdopodobnie nie ulegają nasileniu. Jednakże, produkt złożony wywołuje toksyczne działania na przewód pokarmowy u psów, a toksyczny wpływ na matkę wydaje się być zwiększony u szczurów (w porównaniu z peryndoprylem).

Powyższe działania niepożądane odnotowano jednak podczas stosowania dawek pozwalających zachować duży margines bezpieczeństwa, w stosunku do dawek terapeutycznych.

Badania przedkliniczne wykonywane oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie potwierdziły działania genotoksycznego lub karcinogennego. Badania toksyczności reprodukcyjnej nie wykazały działania embriotoksycznego, teratogennego, a także wpływu na wystąpienie zaburzeń płodności.

#### Dotyczące rozuwastatyny

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i możliwego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono swoistych badań wpływu na hERG. Działaniami niepożądanymi, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które występowały u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej w warunkach klinicznych, były: stwierdzane w badaniach toksyczności po wielokrotnym dawkowaniu zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny) u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu wpływ na pęcherzyk żółciowy u psów, ale nie u małp. Ponadto toksyczne działanie większych dawek leku na jądra obserwowano u małp i psów. W badaniach na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję, polegający na zmniejszeniu wielkości miotu, masy ciała i przeżycia nowo narodzonych szczurów, podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, gdy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż poziom terapeutyczny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 200)

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 112)

Krospowidon (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

– Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

– Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

- Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

- Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania: 10, 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 25063  
Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25064  
Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 25065  
Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 25066

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.01.2019 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.07.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.03.2025