

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rosuramlon 10 mg/5 mg  
Rosuramlon 10 mg/10 mg  
Rosuramlon 20 mg/5 mg  
Rosuramlon 20 mg/10 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rosuramlon 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Každá kapsula obsahuje 10 mg rosuvastatínu (ako vápenatá soľ rosuvastatínu) a 5 mg ramiprilu.

Rosuramlon 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly:

Každá kapsula obsahuje 10 mg rosuvastatínu (ako vápenatá soľ rosuvastatínu) a 10 mg ramiprilu.

Rosuramlon 20 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Každá kapsula obsahuje 20 mg rosuvastatínu (ako vápenatá soľ rosuvastatínu) a 5 mg ramiprilu.

Rosuramlon 20 mg/10 mg tvrdé kapsuly:

Každá kapsula obsahuje 20 mg rosuvastatínu (ako vápenatá soľ rosuvastatínu) a 10 mg ramiprilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Rosuramlon 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Neoznačená samostatváracia tvrdá želatínová kapsula typu Coni Snap veľkosti 2 so sivobielym telom a tehlovočerveným vrchnákom naplnená dvoma tabletami. Dĺžka kapsuly je približne 18 mm.

Rosuramlon 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly:

Neoznačená samostatváracia tvrdá želatínová kapsula typu Coni Snap veľkosti 0 s ružovým telom a tehlovočerveným vrchnákom naplnená dvoma tabletami. Dĺžka kapsuly je približne 21,7 mm.

Rosuramlon 20 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Neoznačená samostatváracia tvrdá želatínová kapsula typu Coni Snap veľkosti 0 so sivobielym telom a hrdzavohnedým vrchnákom naplnená dvoma tabletami. Dĺžka kapsuly je približne 21,7 mm.

Rosuramlon 20 mg/10 mg tvrdé kapsuly:

Neoznačená samostatváracia tvrdá želatínová kapsula typu Coni Snap veľkosti 0 s ružovým telom a hrdzavohnedým vrchnákom naplnená dvoma tabletami. Dĺžka kapsuly je približne 21,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikácie

Rosuramlon je indikovaný ako substitučná liečba dospelým pacientom s esenciálnou hypertenziou, ktorých krvný tlak je možné adekvátne kontrolovať rovnakou dávkou ramiprilu ako vo fixnej kombinácii a ktorých je možné adekvátne kontrolovať rovnakou dávkou rosuvastatínu ako vo fixnej kombinácii, pretože okrem hypertenzie je im diagnostikovaná aj jedna z nasledujúcich chorôb:

- primárna hypercholesterolémia (typ IIa vrátane heterozygotnej familiárnej hypercholesterolémie), alebo
- zmiešaná dyslipidémia (typ IIb) alebo
- homozygotná familiárna hypercholesterolémia alebo
- u pacientov, u ktorých sa predpokladá vysoké riziko prvej kardiovaskulárnej príhody, na prevenciu závažných kardiovaskulárnych príhod, ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula danej sily.

Rosuramlon nie je vhodný na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, sa má vykonať s jednozložkovými liekmi a až po nastavení vhodných dávok je možné prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Pacient má dodržiavať štandardnú diétu na zníženie cholesterolu, ktorá má počas liečby pokračovať.

Rosuramlon nie je vhodný pre pacientov, ktorí potrebujú 40 mg dávku rosuvastatínu.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Rosuramlonu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť špecifické odporúčania na dávkovanie a Rosuramlon sa preto neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

### *Starší ľudia*

U pacientov vo veku > 70 rokov (pozri časť 4.4) sa odporúča začiatková dávka 5 mg rosuvastatínu. Je potrebné zvážiť zníženú úvodnú dávku 1,25 mg ramiprilu a následná titrácia dávky má byť pozvoľnejšia, a to najmä u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

Rosuramlon nie je vhodný na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, sa má vykonať s jednozložkovými liekmi a až po nastavení vhodných dávok je možné prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

### *Porucha funkcie obličiek*

Rosuramlon sa môže podávať pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Denná dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek má vychádzať z klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2).

### Rosuvastatín:

- u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

### Ramipril:

- ak je klírens kreatinínu  $\geq 60$  ml/min, maximálna denná dávka ramiprilu je 10 mg;
- ak je klírens kreatinínu medzi 30 – 60 ml/min, maximálna denná dávka ramiprilu je 5 mg.

Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Na začatie liečby alebo úpravu dávky sa majú použiť jednozložkové lieky.

Použitie Rosuramlonu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Rosuramlon nie je vhodný na liečbu pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože v ich prípade je maximálna denná dávka ramiprilu 2,5 mg.

Rosuramlon je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

#### *Rasa*

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu (pozri časti 4.4 a 5.2). Odporúčaná začiatočná dávka rosuvastatínu u pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Rosuramlon nie je vhodný na začatie liečby. Na začatie liečby alebo úpravu dávky sa majú použiť jednozložkové lieky.

#### *Genetický polymorfizmus*

Je známe, že špecifické typy genetických polymorfizmov môžu viesť k zvýšenej expozícii rosuvastatínu (pozri časť 5.2). U pacientov, u ktorých je známe, že majú takýto špecifický polymorfizmus, sa odporúča nižšia denná dávka Rosuramlonu.

#### *Dávka u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie*

Odporúčaná začiatočná dávka rosuvastatínu je 5 mg u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie (pozri časť 4.4). Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Na začatie liečby alebo úpravu dávky sa majú použiť jednozložkové lieky.

#### *Súbežná liečba*

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko vzniku myopatie (vrátane rابدomyolýzy) narastá, keď sa Rosuramlon podáva súbežne s liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rosuvastatínu kvôli interakcii s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a niektoré inhibítory proteázy, vrátane kombinácií ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom, a/alebo tipranavirom; pozri časti 4.4 a 4.5). Vždy, keď je to možné, treba zvážiť použitie alternatívnej liečby a v prípade potreby zvážiť aj dočasné prerušenie liečby Rosuramlonom. V situáciách, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s Rosuramlonom treba dôkladne zvážiť prínosy a riziká súbežnej liečby a úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Rosuramlon sa má užívať každý deň v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

#### Súvisiace s rosuvastatínom

- Precitlivenosť na rosuvastatín.
- Aktívne ochorenie pečene vrátane nevysvetliteľného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz, ktoré 3-násobne prekračuje hornú hranicu normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN).
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Myopatia.
- Pacienti súbežne užívajúci kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).
- Súbežné podávanie cyklosporínu.
- Gravidita a dojčenie a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú primeranú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

#### Súvisiace s ramiprilom

- Precitlivosť na ramipril alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor ACE (enzým konvertujúci angiotenzín).
- Angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití inhibítorov ACE alebo AIIRA (antagonisty receptorov angiotenzínu II)).
- Súbežné používanie pri liečbe sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna renálna artériová stenóza alebo renálna artériová stenóza v jednej funkčnej obličke.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Hypotenzné alebo hemodynamicky nestabilné stavy.
- Súbežné používanie s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

#### Súvisiace s Rosuramlonom

Všetky vyššie uvedené kontraindikácie týkajúce sa jednozložkových liekov sa vzťahujú aj na Rosuramlon. Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Súvisiace s rosuvastatínom

##### Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe rosuvastatínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto reakcie, liečba Rosuramlonom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pokiaľ sa u pacienta počas užívania Rosuramlonu objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Rosuramlonom u tohto pacienta sa nesmie nikdy znovu začať.

##### Účinky na obličky

U pacientov, ktorí dostávali vyššie dávky rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nepredznamenávala akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8).

##### Účinky na kostrový sval

U pacientov liečených rosuvastatínom vo všetkých dávkach, a najmä v dávkach > 20 mg, boli hlásené účinky na kostrový sval, napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza. Pri použití ezetimibu v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy boli hlásené veľmi zriedkavé prípady rabdomyolýzy. Farmakodynamickú interakciu nemožno vylúčiť (pozri časť 4.5) a pri ich kombinovanom použití je potrebná opatrnosť.

##### Myasténia gravis, očná myasténia

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očnú myasténiu (pozri časť 4.8). Rosuramlon sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

### *Meranie hladiny kreatínkinázy*

Hladiny kreatínkinázy (CK) sa nemajú merať po namáhavom cvičení, alebo ak existuje prijateľná alternatívna príčina zvýšenia CK, pretože to môže skresliť interpretáciu výsledkov. Ak sú východiskové hodnoty CK signifikantne zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), treba urobiť potvrdzujúce vyšetrenie v priebehu 5 až 7 dní. Ak opakované vyšetrenie potvrdí východiskové hodnoty CK  $> 5 \times \text{ULN}$ , liečba sa nemá začať.

### *Pred liečbou*

Rosuramlon, rovnako ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, treba predpisovať s opatnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie/rabdomyolýzy. Medzi takéto faktory patrí:

- porucha funkcie obličiek
- hypotyreóza
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových porúch
- výskyt svalovej toxicity v minulosti po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov
- nadmerné požívanie alkoholu
- vek  $> 70$  rokov
- stavy, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2)
- súbežné užívanie fibrátov.

U takýchto pacientov treba posúdiť riziká liečby v porovnaní s možnými prínosmi a odporúča sa klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), liečba sa nemá začať.

### *Počas liečby*

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľnú svalovú bolesť, slabosť alebo kŕče, obzvlášť ak sa spájajú s celkovou nevoľnosťou a horúčkou. U týchto pacientov treba stanoviť hladiny CK. Liečba sa má ukončiť, ak sú hladiny CK výrazne zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), alebo ak sú svalové symptómy závažné a spôsobujú diskomfort (dokonca aj keď sú hodnoty CK  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ). Ak príznaky ustúpia a hladiny CK sa vrátia do normálu, môže sa zvážiť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy v najnižšej dávke a s dôkladným monitorovaním. Rutinné sledovanie hladín CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné. Počas liečby alebo po liečbe statínmi, vrátane rosuvastatínu, sa veľmi zriedkavo hlásila imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktorá pretrváva napriek ukončeniu liečby statínmi.

Klinické skúšania u malého počtu pacientov, ktorí užívali rosuvastatín a súbežnú liečbu, nepreukázali zvýšenie účinkov na kostrový sval. Pozorovala sa však zvýšená incidencia myozitídy a myopatie u pacientov užívajúcich iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej, vrátane gemfibrozilu, cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteázy a makrolidovými antibiotikami. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, keď sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto sa neodporúča kombinovať Rosuramlon s gemfibrozilom. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním Rosuramlonu s fibrátmi alebo niacínom treba dôkladne zvážiť v porovnaní s potenciálnymi rizikami takýchto kombinácií.

Rosuramlon sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo v priebehu 7 dní po skončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje použitie systémovej kyseliny fusidovej za nevyhnutné, sa má liečba statínmi prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi bola hlásená rabdomyolýza (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov treba upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti. Liečba statínmi sa môže opätovne zaviesť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, keď je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. pri liečbe závažných infekcií, sa má nutnosť súbežného podávania Rosuramlonu a kyseliny fusidovej zvážiť individuálne a má prebehnúť pod príslym lekárskeym dohľadom.

Rosuramlon sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na vznik obličkovej nedostatočnosti v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované záchvaty).

#### Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, aj pri podávaní Rosuramlonu je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pacientom, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Pred začatím liečby a 3 mesiace po začatí liečby rosuvastatínom sa odporúča urobiť vyšetrenie funkcie pečene. Ak je hladina sérových transamináz vyššia ako 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt, liečba rosuvastatínom sa má ukončiť alebo sa má dávka znížiť.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreózou alebo nefrotickým syndrómom je potrebné vyliečiť základné ochorenie pred začatím liečby rosuvastatínom.

#### Rasa

Farmakokinetické štúdie rosuvastatínu preukázali zvýšenie expozície u osôb ázijského pôvodu v porovnaní s bielou rasou (pozri časti 4.2. a 5.2).

#### Inhibítory proteázy

Pozorovala sa zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu u osôb užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Treba zvážiť aj prínosy znižovania lipidov používaním Rosuramlonu u HIV pacientov, ktorým sa podávajú inhibítory proteázy, ako aj možné zvýšenie plazmatických koncentrácií rosuvastatínu pri začatí liečby a postupnom zvyšovaní dávky rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, ak sa dávka Rosuramlonu neupraví (pozri časti 4.2. a 4.5).

#### Intersticiálna choroba pľúc

Pri niektorých statínoch, obzvlášť počas dlhodobej liečby, boli hlásené výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc (pozri časť 4.8). Príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravia (únava, strata hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že pacient má rozvinutú intersticiálnu chorobu pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

#### Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že skupinovým účinkom statínov je zvýšenie hladiny glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) treba sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými usmerneniami.

V štúdiu JUPITER sa hlásila celková frekvencia diabetu mellitus 2,8 % po rosuvastatíne a 2,3 % po placebe, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

#### Súvisiace s ramiprilom

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Gravidita*

Liečba inhibítormi ACE ako napríklad ramiprilom alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je nevyhnutné pokračovať v liečbe inhibítormi ACE/AIIRA, majú byť pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, prestavené na alternatívnu antihypertenznú liečbu s preukázaným bezpečnostným profilom na použitie v gravidite. Hneď ako sa potvrdí gravidita, liečba inhibítormi ACE/AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### *Pacienti s vysokým rizikom hypotenzie*

- *Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón*

U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón je vysoké riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia funkcie obličiek v dôsledku inhibície ACE, najmä ak sa inhibítor ACE alebo súbežná diuretická liečba podávajú prvýkrát, alebo ak sa prvýkrát zvýšila dávka. Výraznú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón možno očakávať a lekársky dohľad vrátane monitorovania krvného tlaku je nevyhnutný napríklad u:

- pacientov so závažnou hypertenziou
- pacientov s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca
- pacientov s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi z ľavej komory (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie a zároveň funkčnou druhou obličkou
- pacientov s nedostatkom tekutín a solí alebo u ktorých sa môže tento nedostatok vyskytnúť (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacientov s cirhózou pečene a/alebo ascitom
- pacientov podstupujúcich rozsiahly chirurgický výkon alebo počas anestézie s látkami vyvolávajúcimi hypotenziu

Všeobecne sa pred začatím liečby odporúča upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so zlyhávaním srdca sa však musia tieto úpravy starostlivo zvažovať kvôli možnému riziku objemového preťaženia).

- *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

- *Prechodné alebo trvalé zlyhávanie srdca po infarkte myokardu*

- *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie*

Úvodná fáza liečby si vyžaduje osobitný lekársky dohľad.

#### *Starší ľudia*

Pozri časť 4.2.

#### Chirurgický výkon

Pokiaľ je to možné, odporúča sa ukončiť liečbu inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín ako je ramipril jeden deň pred chirurgickým výkonom.

#### Monitorovanie funkcie obličiek

Pred začatím liečby, počas liečby a pri úprave dávky, najmä v začiatkových týždňoch liečby sa majú sledovať funkcie obličiek. Dôkladné sledovanie je nutné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia funkcie obličiek je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo po transplantácii obličky.

#### Angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Toto riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ktoré môžu spôsobiť angioedém, ako sú inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptín alebo inhibítory neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril). Kombinácia ramiprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.5).

V prípade výskytu angioedému sa musí liečba Rosuramlonom ukončiť.

Pacient musí byť bezodkladne liečený na pohotovosti. Musí zostať pod lekárskej dohľadom minimálne 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol zaznamenaný intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa prejavil bolesťou brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich).

#### Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa v dôsledku inhibície ACE zvyšuje. Pred desenzibilizáciou sa má zvážiť prechodné prerušenie liečby Rosuramlonom.

#### Monitorovanie elektrolytov: Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu sa pozorovala hyperkaliémia. Medzi pacientov s rizikom vzniku hyperkaliémie patria osoby s renálnou insuficienciou, staršie osoby (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti súbežne užívajúci soli s obsahom draslíka, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme alebo také stavy, ako je dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak je súbežne užívanie vyššie spomenutých liečiv opodstatnené, odporúča sa pravidelné sledovanie koncentrácie draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### Monitorovanie elektrolytov: Hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. U starších ľudí a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie sa odporúča pravidelné monitorovanie hladiny sodíka v sére.

#### Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo bola pozorovaná neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopenia a anémia. Taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa monitorovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť prípadnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča na začiatku liečby a u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek, ktorí majú zároveň kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermia) a u všetkých pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny v krvnom obraze (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Etnické rozdiely

Inhibítory ACE spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej rasy v porovnaní s pacientmi inej rasy.



Podobne ako aj iné inhibítory ACE môže byť ramipril menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

#### Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristický je neproduktívny pretrvávajúci kašeľ, ktorý vymizne po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa má hodnotiť ako súčasť diferenciálnej diagnózy kašľa.

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Súvisiace s rosuvastatínom

##### Účinok súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

*Inhibítory transportných proteínov:* Rosuvastatín je substrátom niektorých transportných proteínov, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie Rosuramlonu s liekmi, ktoré inhibujú tieto transportné proteíny, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám rosuvastatínu a zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a tabuľku 1).

*Cyklosporín:* Počas súbežnej liečby rosuvastatínom a cyklosporínom boli hodnoty AUC rosuvastatínu v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri tabuľku 1). Súbežné podávanie Rosuramlonu a cyklosporínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie nemalo vplyv na plazmatické koncentrácie cyklosporínu.

*Inhibítory proteázy:* Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri tabuľku 1). Súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetickej štúdie bolo spojené s približne trojnásobným zvýšením AUC a sedemnásobným zvýšením  $C_{max}$  rosuvastatínu. O súbežnom užívaní rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže uvažovať po dôkladnom zvážení úprav dávok rosuvastatínu vychádzajúcim z očakávaného zvýšenia v expozícii rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 4.4 a tabuľku 1).

*Gemfibrozil a iné hypolipidémiká:* Súbežné používanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu  $C_{max}$  a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4).

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne farmakokineticky relevantné interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu. Gemfibrozil, fenofibrát, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich hladinu lipidov ( $\geq 1$  g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy, pravdepodobne kvôli tomu, že môžu spôsobiť myopatiu pri samostatnom podávaní.

*Ezetimib:* Súbežné užívanie rosuvastatínu 10 mg a ezetimibu 10 mg u pacientov s hypercholesterolémiou malo za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu (tabuľka 1). Farmakodynamická interakcia medzi rosuvastatínom a ezetimibom sa z hľadiska nežiaducich účinkov nedajú vylúčiť (pozri časť 4.4).

**Antacidá:** Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid s obsahom hydroxidu hlinitého a horečnatého viedlo k poklesu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu približne o 50 %. Tento účinok sa však zmiernil, ak sa antacidum podalo 2 hodiny po podaní rosuvastatínu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.

**Erytromycín:** Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC a 30 % poklesu  $C_{max}$  rosuvastatínu. Táto interakcia môže byť spôsobená zvýšením motility čreva vyvolanej erytromycínom.

**Enzymy cytochrómu P450:** Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom týchto izoenzýmov. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibítor CYP2C9 a CYP3A4) alebo ketokonazolom (inhibítor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie.

**Tikagrelor:** Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatinfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK) a rabdomyolýze.

**Interakcie, ktoré si vyžadujú úpravu dávky rosuvastatínu** (pozri aj tabuľku 1 nižšie): Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, treba upraviť dávku rosuvastatínu. Ak sa očakáva 2-násobné alebo vyššie zvýšenie expozície (AUC), treba začať s 5 mg dávkou rosuvastatínu raz denne. Maximálna denná dávka sa má upraviť tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu neprekročila expozíciu pri dennej dávke 40 mg rosuvastatínu užívaného bez liekov vyvolávajúcich interakcie, napríklad rosuvastatín v dávke 20 mg s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a rosuvastatín v dávke 10 mg v kombinácii s ritonavírom/atazanavírom (3,1-násobné zvýšenie).

Ak sa zistí, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu menej ako 2-násobne, nemusí sa úvodná dávka znižovať, je však potrebné postupovať opatrne, ak sa zvyšuje dávka rosuvastatínu nad 20 mg.

**Tabuľka 1: Účinok súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v poradí podľa klesajúcej hodnoty) z publikovaných klinických skúšaní**

<b>2-násobné alebo väčšie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) raz denne počas 15 dní	10 mg, jednorazová dávka	7,4-násobne ↑
Cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobne ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg jednorazová dávka	5,2-násobne ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dní	5 mg jednorazová dávka	3,8-násobne ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	3,1-násobne ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
Teriflunomid	nie je k dispozícii	2,5-násobne ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑

50 mg OD, 11 dní		
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorazová dávka	2,1-násobne ↑
Fostamatinib 100 mg BID	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
Klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
<b>Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
Febuxostát 120 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobne ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobne ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑
Dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobne ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg, OD, 14 dní	1,2-násobne ↑**
<b>Zníženie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
Erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓

\*Údaje uvedené ako x-násobná zmena predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a podávaním rosuvastatínu samotného. Údaje uvedené ako % zmena predstavujú % rozdiel v porovnaní s rosuvastatínom samotným.

Zvýšenie je vyjadrené ako „↑“, zníženie ako „↓“.

\*\*Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií zameraných na rôzne dávky rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejší pomer.

AUC = plocha pod krivkou, OD = raz denne, BID = dvakrát denne, TID = trikrát denne, QID = štyrikrát denne

Nasledujúce liečivá/kombinácie nemali klinicky významný vplyv na pomer AUC rosuvastatínu pri súbežnom podávaní:

aleglitazar v dávke 0,3 mg podávanej počas 7 dní; fenofibrát v dávke 67 mg podávanej TID počas 7 dní; flukonazol v dávke 200 mg podávanej OD počas 11 dní; fosamprenavir v dávke 700 mg/ritonavir v dávke 100 mg podávanej BID počas 8 dní; ketokonazol v dávke 200 mg podávanej BID počas 7 dní; rifampicín v dávke 450 mg podávanej OD počas 7 dní; silymarín v dávke 140 mg podávanej TID počas 5 dní.

#### Účinok rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

*Antagonisty vitamínu K:* Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy môže začatie liečby alebo postupné zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulantia) viesť k zvýšeniu medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR). Ukončenie podávania alebo postupné znižovanie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné monitorovať INR.

*Perorálne kontraceptíva/hormonálna substitučná liečba (HRT):* Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k zvýšeniu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Tieto zvýšenia hladín v plazme treba vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok

užívajúcich súbežne rosuvastatín a HRT nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému účinku. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických skúšaníach a bola dobre tolerovaná.

*Iné lieky:*

*Digoxín:* Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakávajú žiadne klinicky relevantné interakcie medzi rosuvastatínom a digoxínom.

*Kyselina fusidová:* Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamickej alebo farmakokinetickej, alebo obidvoch) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov).

Ak je systémová liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba rosuvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

*Súvisiace s ramiprilom*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Kontraindikované kombinácie

*Sakubitril/valsartan:* Súbežné použitie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po použití poslednej dávky ramiprilu.

*Extrakorporálne liečby:* Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je napríklad dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou s dextrán-sulfátom pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zväzilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

Opatrenia pri užívaní

*Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu a vo fixnej kombinácii so sulfametoxazolom (kotrimoxazol), takrolimu, cyklosporínu):* Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje sledovanie hladiny sérového draslíka.

*Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín):* Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie.

*Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie lieky (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalín), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok ramiprilu:* Odporúča sa sledovanie krvného tlaku.

*Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie lieky, ktoré môžu zmeniť počet krviniek:* Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

*Lítiové soli:* Vylučovanie lítia môže byť inhibítorami ACE znížené, a preto môže byť vyššia toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

*Antidiabetiká vrátane inzulínu:* Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa sledovanie hladiny glukózy v krvi.

*Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová:* Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Navyše súbežná liečba inhibítorami ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka.

*Inhibítory mTOR alebo inhibítory DPP-IV:* Zvýšené riziko angioedému môže byť u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ako sú inhibítory mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín. Pri začatí liečby je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

*Inhibítory neprilyzínu (NEP):* Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE a inhibítorov NEP, ako je racekadotril bolo hlásené zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4)

*Sakubitril/valsartan:* Súbežné použitie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Rosuramlon je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.

Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

###### *Rosuvastatín:*

Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývin plodu nenahraditeľné, potenciálne riziká vyplývajúce z inhibície HMG-CoA-reduktázy prevažujú nad prínosmi liečby počas gravidity. Štúdie na zvieratách poskytujú obmedzené dôkazy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ak počas užívania Rosuramlonu pacientka otehotnie, liečbu treba okamžite ukončiť.

###### *Ramipril:*

Používanie ramiprilu počas prvého trimestra gravidity sa neodporúča (pozri časť 4.4) a počas druhého a tretieho trimestra gravidity je kontraindikované (pozri časť 4.3).
---

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenity po expozícii inhibítorami ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby inhibítorami ACE nepovažuje za nevyhnutné, má sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil použitia počas gravidity. Ak sa zistí gravidita, liečba inhibítorami ACE sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE/antagonistom receptorov angiotenzínu II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“). Ak dôjde k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť dôkladne sledovaní z dôvodu možnej hypotenzie, oligúrie a hyperkaliémie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

## Dojčenie

### *Rosuvastatín:*

Rosuvastatín sa vylučuje do mlieka potkanov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o vylučovaní rosuvastatínu do mlieka u ľudí (pozri časť 4.3).

### *Ramipril:*

Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2) sa ramipril neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to najmä v prípade novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

## Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o fertilitate.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku ako je závrat) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, a preto predstavujú riziko v situáciách, keď sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov).

Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo pri zmene liečby. Po užití prvej dávky alebo po následnom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín neviest' vozidlá ani neobsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súvisiace s rosuvastatínom

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú vo všeobecnosti mierne a prechodné. Menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v kontrolovaných klinických skúšaní kvôli nežiaducim reakciám.

Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy býva výskyt nežiaducich reakcií na rosuvastatín závislý od dávky.

*Účinky na obličky:* U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac sa pozorovala u < 1 % pacientov v určitom časovom úseku liečby s 10 mg a 20 mg dávkou. Pri 20 mg dávke sa zistilo malé zvýšenie z negatívneho alebo stopového nálezu na +. Počas ďalšej liečby sa vo väčšine prípadov proteinúria spontánne zníži alebo vymizne. Z hodnotenia údajov z klinických skúšaní a skúseností po uvedení na trh sa doteraz nezistila príčinná súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek.

U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozorovala hematúria a údaje z klinických skúšaní ukazujú, že jej výskyt je nízky.

*Účinky na kostrový sval:* U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, obzvlášť v dávkach > 20 mg, boli hlásené účinky na kostrový sval, napríklad myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza s akútnym zlyhaním obličiek alebo bez neho.

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozorovalo zvýšenie koncentrácie CK súvisiace s dávkou; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CK zvýšia (> 5 × ULN), liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.4).

**Účinky na pečeň:** Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín pozorovalo zvýšenie transamináz súvisiace s dávkou; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

*Tieto nežiaduce účinky boli hlásené s niektorými statínmi:*

- Sexuálna dysfunkcia.
- Výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc, obzvlášť pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4).

### Súvisiace s ramiprilom

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Súčasťou bezpečnostného profilu ramiprilu je výskyt pretrvávajúceho suchého kašľa a reakcií súvisiacich s hypotenziou. K závažným nežiaducim reakciám patria angioedém, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, závažné kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (SOC). Frekvencia nežiaducich účinkov je usporiadaná podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Rosuvastatín	Ramipril
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	–	Menej časté
	Trombocytopénia	Zriedkavé	–
	Znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy)	–	Zriedkavé
	Znížený počet červených krviniek	–	Zriedkavé
	Znížená hladina hemoglobínu	–	Zriedkavé
	Znížený počet krvných doštičiek	–	Zriedkavé
	Zlyhanie kostnej drene	–	Neznáme
	Pancytopenia	–	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému <sup>1</sup>	Zriedkavé	Menej časté
	Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie	–	Neznáme
	Zvýšené hodnoty antinukleárných protilátok	–	Neznáme
	Poruchy endokrinného systému	Diabetes mellitus <sup>2</sup>	Časté
Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)		–	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená hladina draslíka v krvi	–	Časté
	Anorexia	–	Menej časté
	Znížená chuť do jedla	–	Menej časté
	Znížená hladina sodíka v krvi	–	Neznáme
Psychické poruchy	Zhoršená nálada	–	Menej časté
	Úzkosť	–	Menej časté
	Nervozita	–	Menej časté

	Nepokoj	–	Menej časté
	Poruchy spánku vrátane somnolencie	–	Menej časté
	Poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočnej mory)	Neznáme	–
	Stav zmätenosti	–	Zriedkavé
	Porucha pozornosti	–	Neznáme
	Depresia	Neznáme	–
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy	Časté	Časté
	Závrat	Časté	Časté
	Vertigo	–	Menej časté
	Parestézia	–	Menej časté
	Ageúzia	–	Menej časté
	Dysgeúzia	–	Menej časté
	Tras	–	Zriedkavé
	Porucha rovnováhy	–	Zriedkavé
	Polyneuropatia	Veľmi zriedkavé	–
	Strata pamäti	Veľmi zriedkavé	–
	Mozgová ischémia vrátane cievnej mozgovej príhody a prechodného ischemického záchvatu	–	Neznáme
	Poruchy psychomotorických schopností	–	Neznáme
	Pocit pálenia	–	Neznáme
	Parosmia	–	Neznáme
	Periférna neuropatia	Neznáme	–
	Myasténia gravis	Neznáme	–
<i>Poruchy oka</i>	Poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia	–	Menej časté
	Konjunktivitída	–	Zriedkavé
	Očná myasténia	Neznáme	–
<i>Poruchy ucha a labyritnu</i>	Poruchy sluchu	–	Zriedkavé
	Tinitus	–	Zriedkavé
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Ischémia myokardu vrátane angíny pektoris alebo infarktu myokardu	–	Menej časté
	Tachykardia	–	Menej časté
	Arytmia	–	Menej časté
	Palpitácie	–	Menej časté
	Periférny edém	–	Menej časté
<i>Poruchy ciev</i>	Hypotenzia	–	Časté
	Znížený ortostatický krvný tlak	–	Časté
	Synkopa	–	Časté
	Návaly tepla	–	Menej časté
	Vaskulárna stenóza	–	Zriedkavé
	Hypoperfúzia	–	Zriedkavé
	Vaskulitída	–	Zriedkavé
	Raynaudov fenomén	–	Neznáme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neproduktívny dráždivý kašeľ	–	Časté
	Bronchitída	–	Časté
	Sinusitída	–	Časté
	Dyspnoe	Neznáme	Časté
	Bronchospazmus vrátane zhoršenia	–	Menej časté



	astmy		
	Nazálna kongescia	–	Menej časté
	Kašeľ	Neznáme	–
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápal gastrointestinálneho traktu	–	Časté
	Poruchy trávenia	–	Časté
	Hnačka	Neznáme	Časté
	Zápcha	Časté	Menej časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Vracanie	–	Časté
	Bolesť brucha	Časté	–
	Abdominálny diskomfort	–	Časté
	Dyspepsia	–	Časté
	Pankreatitída <sup>3</sup>	Zriedkavé	Menej časté
	Zvýšené hodnoty pankreatických enzýmov	–	Menej časté
	Angioedém tenkého čreva	–	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy	–	Menej časté
	Sucho v ústach	–	Menej časté
	Glositída	–	Zriedkavé
	Aftózna stomatitída	–	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	–	Menej časté
	Zvýšenie hepatálnych transamináz	Zriedkavé	–
	Cholestatická žltáčka	–	Zriedkavé
	Hepatoocelárne poškodenie	–	Zriedkavé
	Žltáčka	Veľmi zriedkavé	–
	Hepatitída	Veľmi zriedkavé	–
	Akútne zlyhanie pečene	–	Neznáme
Cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom)	–	Neznáme	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Vyrážka, najmä makulopapulárna	–	Časté
	Vyrážka	Menej časté	–
	Pruritus	Menej časté	Menej časté
	Hyperhidróza	–	Menej časté
	Exfoliatívna dermatitída	–	Zriedkavé
	Urtikária	Menej časté	Zriedkavé
	Onycholýza	–	Zriedkavé
	Fotosenzitívna reakcia	–	Veľmi zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza	–	Neznáme
	Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme	Neznáme
	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)	Neznáme	–
	Multiformný erytém	–	Neznáme
	Pemfigus	–	Neznáme
	Zhoršenie psoriázy	–	Neznáme
	Psoriaziformná dermatitída	–	Neznáme
	Pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém	–	Neznáme

	Alopécia	–	Neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Myalgia	Časté	Časté
	Svalové kŕče	–	Časté
	Myopatia (vrátane myozitídy)	Zriedkavé	–
	Rabdomyolýza	Zriedkavé	–
	Syndróm podobný lupusu	Zriedkavé	
	Ruptúra svalu	Zriedkavé	
	Artralgia	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou	Neznáme	–
	Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia	Neznáme	–
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Haematúria	Veľmi zriedkavé	–
	Porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek	–	Menej časté
	Zvýšené vylučovanie moču	–	Menej časté
	Zhoršenie preexistujúcej proteinúrie	–	Menej časté
	Zvýšená hladina močoviny v krvi	–	Menej časté
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	–	Menej časté
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Prechodná erektilná impotencia	–	Menej časté
	Znížené libido	–	Menej časté
	Gynekomastia	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Bolesť na hrudi	–	Časté
	Únava	–	Časté
	Pyrexia	–	Menej časté
	Asténia	Časté	Zriedkavé
	Edém	Neznáme	–

<sup>1</sup> Veľmi výnimočne môže mať obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálne následky.

<sup>2</sup> Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

<sup>3</sup> Pri liečbe inhibítormi ACE boli veľmi výnimočne hlásené prípady s fatálnymi následkami.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Súvisiace s rosuvastatínom

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania. V prípade predávkovania treba pacienta liečiť symptomaticky a v prípade potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkciu pečene a hladiny CK. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

### Súvisiace s ramiprilom

#### Príznaky

K príznakom spojeným s predávkovaním inhibítormi ACE môžu patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

#### Liečba

Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxikáciu (gastrickú laváž, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa<sub>1</sub>-adrenergických agonistov alebo podania angiotenzínu II

(angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu odstraňuje zle.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, hypolipidemiká v kombinácii s inými liekmi,  
ATC kód: C10BX17

#### Mechanizmus účinku

##### Súvisiace s rosuvastatínom

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibitor HMG-CoA-reduktázy, rýchlosť limitujúceho enzýmu, ktorý konvertuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

Rosuvastatín zvyšuje počet pečeňových LDL receptorov na povrchu buniek, čím potencuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje syntézu VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

##### Súvisiace s ramiprilom

Ramiprilát, účinný metabolit prekursorovej formy ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a v tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonstrikčnú látku, angiotenzín II, a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu vedie k vazodilatácii.

Keďže angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje redukcii sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE bola nižšia u pacientov čiernej rasy (afrokaribská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízkoreninovou hypertenziou) ako u pacientov inej rasy.

#### Farmakodynamické účinky

##### Súvisiace s rosuvastatínom

Rosuvastatín znižuje zvýšený LDL-cholesterol, celkový cholesterol a triacylglyceroly a zvyšuje HDL-cholesterol.

Znižuje tiež ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (pozri tabuľku 2). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomné pomery LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

**Tabuľka 2 Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravená priemerná percentuálna zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami)**

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

Terapeutický účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa od začatia liečby a 90 % maximálnej odpovede sa dosiahne do 2 týždňov. Maximálna odpoveď sa obvyčajne dosiahne do 4 týždňov a potom sa udržuje.

### Súvisiace s ramiprilom

#### *Antihypertenzné vlastnosti:*

Podávanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej artériovej rezistencie. Veľké zmeny prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie obvykle nenastávajú. Podávanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku v polohe ležmo a v stojí bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov sa nástup antihypertenzného účinku jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom podaní. Maximum účinku jednorazovej dávky sa obvykle dosiahne 3 až 6 hodín po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky obvykle trvá 24 hodín.

Maximum antihypertenzného účinku pokračujúcej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejaví po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok sa udržiava dlhodobou liečbou trvajúcou 2 roky. Náhle ukončenie liečby ramiprilom nemá za následok rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku.

#### *Zlyhávanie srdca:*

Okrem konvenčnej liečby diuretikami a voliteľnými srdcovými glykozidmi sa ramipril preukázal ako účinný u pacientov s funkčnými triedami II-IV podľa New York Heart Association. Liečivo malo prospešné účinky na hemodynamiku srdca (znížený plniaci tlak ľavej a pravej komory, znížená celková periférna vaskulárna rezistencia, zvýšený srdcový výdaj a zlepšený srdcový index). Taktiež znižoval neuroendokrinnú aktiváciu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Súvisiace s rosuvastatínom*

Rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou, s hypertriacylglycerolémiou i bez nej, bez ohľadu na rasu, pohlavie či vek a u osobitných skupín pacientov, napríklad u diabetikov a u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Kumulované údaje z fázy III klinického skúšania ukázali, že rosuvastatín bol účinný v liečbe väčšiny pacientov s hypercholesterolémiou typu IIa a IIb (priemerné východiskové hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) podľa prijatých smerníc Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS; 1998); približne 80 % pacientov užívajúcich 10 mg dosiahlo cieľové hodnoty EAS LDL-C (< 3 mmol/l).

V rozsiahlej štúdií s pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával 435 pacientom v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej sily lieku. Všetky dávky vykazovali priaznivý účinok na parametre lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titracii na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov dosiahlo odporúčania EAS pre hladiny LDL-C (< 3 mmol/l).

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenom skúšaní sa hodnotila odpoveď 42 pacientov (vrátane 8 pediatrických pacientov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou na rosuvastatín 20 – 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo zníženie priemernej hodnoty hladín LDL-C o 22 %.

V klinických skúšaníach s obmedzeným počtom pacientov sa preukázalo, že rosuvastatín má v kombinácii s fenofibrátom aditívny účinok na znižovanie hladiny triacylglycerolov a v kombinácii s niacínom na zvyšovanie hladiny HDL-C (pozri časť 4.4).

V multicentrovom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (METEOR) bolo 984 pacientov vo veku medzi 45 a 70 rokov s nízkym rizikom ischemickej choroby srdca (definovanom ako Framinghamské riziko < 10 % počas viac ako 10 rokov), s priemernou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale so subklinickou aterosklerózou (zistenou pomocou CIMT – Carotid Intima Media Thickness) randomizovaných na liečbu buď rosuvastatínom 40 mg jedenkrát denne alebo placebom počas 2 rokov.

Rosuvastatín v porovnaní s placebom významne spomalil rýchlosť progresie maximálnej CIMT na 12 miestach karotídy, a to o  $-0,0145$  mm/rok [95 % interval spoľahlivosti  $-0,0196$ ,  $-0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ]. Zmena z východiskovej hodnoty u skupiny pacientov liečených rosuvastatínom bola  $-0,0014$  mm/rok [ $-0,12$  %/rok (nesignifikantné)] v porovnaní s progresiou [ $+0,0131$  mm/rok ( $1,12$  %/rok ( $p < 0,0001$ )] u pacientov užívajúcich placebo. Zatiaľ sa nepreukázala priama súvislosť medzi znížením CIMT a redukciou rizika výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Populácia pacientov sledovaná v METEORE, je z hľadiska koronárneho ochorenia srdca nízko riziková a nepredstavuje cieľovú populáciu pre liečbu rosuvastatínom v dávke 40 mg.

Zdôvodnenie použitia statínov v primárnej prevencii: Intervenčné skúšanie hodnotiace rosuvastatín (skúšanie JUPITER) posudzovalo vplyv rosuvastatínu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u 17 802 mužov ( $\geq 50$  rokov) a žien ( $\geq 60$  rokov).

Účastníci skúšania boli náhodne rozdelení do skupiny s placebom ( $n = 8 901$ ) alebo rosuvastatínom 20 mg jedenkrát denne ( $n = 8 901$ ) a boli sledovaní počas jeho trvania priemerne 2 roky.

Koncentrácia LDL-cholesterolu sa znížila o 45 % ( $p < 0,001$ ) v rosuvastatínovej skupine v porovnaní so skupinou s placebom.

V analýze *post-hoc* vysoko rizikovej podskupiny osôb s východiskovým Framinghamským rizikovým skóre  $> 20$  % (1 558 osôb) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, cievnnej mozgovej príhody a infarktu myokardu ( $p = 0,028$ ) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 8,8 prípadov na 1 000 patientskych rokov. Celková mortalita sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila ( $p = 0,193$ ).

V analýze *post-hoc* vysoko rizikovej podskupiny osôb (celkovo 9 302 osôb) s východiskovým rizikovým skóre  $\geq 5$  % (extrapolovaným, aby boli zahrnutí pacienti nad 65 rokov) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, cievnnej mozgovej príhody a infarktu myokardu ( $p = 0,0003$ ) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 5,1 prípadov na 1 000 patientskych rokov. Celková mortalita v tejto vysoko rizikovej skupine sa nezmenila ( $p = 0,076$ ).

V skúšaní JUPITER prerušilo z dôvodu nežiaducej udalosti liečbu 6,6 % osôb liečených rosuvastatínom a 6,2 % osôb liečených placebom. Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré viedli k prerušeniu liečby boli: myalgia (0,3 % rosuvastatín, 0,2 % placebo), abdominálna bolesť (0,03 % rosuvastatín, 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatín, 0,03 % placebo). Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s vyššou alebo rovnakou frekvenciou ako po podaní placeba, boli uroinfekcie (8,7 % rosuvastatín, 8,6 % placebo), nazofaryngitída (7,6 % rosuvastatín, 7,2 % placebo), bolesť chrbta (7,6 % rosuvastatín, 6,9 % placebo) a myalgia (7,6 % rosuvastatín, 6,6 % placebo).

### Súvisiace s ramiprilom

#### *Kardiovaskulárna prevencia/nefroprotektia*

Uskutočnilo sa preventívne, placebom kontrolované skúšanie (HOPE-study), v ktorom sa pridával ramipril k štandardnej liečbe u viac ako 9 200 pacientov. Do štúdie boli zaradení pacienti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho ochorenia buď po aterotrombotickom kardiovaskulárnom ochorení (ischemická choroba srdca v anamnéze, cievnna mozgová príhoda alebo periférne vaskulárne ochorenie) alebo s diabetom mellitus a aspoň ešte jedným ďalším rizikovým faktorom (preukázaná mikroalbuminúria, hypertenzia, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina cholesterolu lipoproteínov s vysokou hustotou alebo fajčenie cigariet).

Skúšanie preukázalo, že ramipril štatisticky významne znižuje výskyt infarktu myokardu, smrti z kardiovaskulárnej príčiny a cievnnej mozgovej príhody, samotných a kombinovaných (primárne kombinované udalosti).

### **Tabuľka 3      Štúdia HOPE: hlavné výsledky**

	Ramipril	Placebo	Relatívne riziko (95 % interval spoľahlivosti)	p-hodnota
	%	%		
<b>Všetci pacienti</b>	<b>n = 4 645</b>	<b>n = 4 652</b>		
<b>Primárne kombinované udalosti</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70 – 0,86)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Infarkt myokardu</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70 – 0,90)	< 0,001
<i>Smrť z kardiovaskulárnej príčiny</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64 – 0,87)	< 0,001
<i>Cievna mozgová príhoda</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56 – 0,84)	< 0,001
<b>Sekundárne cieľové ukazovatele</b>				
<i>Smrť z akejkoľvek príčiny</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005
<i>Potreba revaskularizácie</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77 – 0,94)	0,002
<i>Hospitalizácia kvôli nestabilnej angíne</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87 – 1,10)	NS
<i>Hospitalizácia kvôli zlyhávaniu srdca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70 – 1,10)	0,25
<i>Komplikácie súvisiace s diabetom</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72 – 0,98)	0,03

Skúšanie MICRO-HOPE, preddefinované podskúšanie skúšania HOPE, skúmalo účinok pridania ramiprilu 10 mg k súbežnému liečebnému režimu v porovnaní s placebom u 3 577 pacientov vo veku  $\geq 55$  rokov (bez limitácie hornej hranice veku) s prevahou pacientov s diabetom 2. typu (a aspoň jedným ďalším CV rizikovým faktorom), s normálnym tlakom alebo s vysokým tlakom.

Primárna analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientov v skúšaní užívajúcich ramipril a u 149 (8,4 %) pacientov užívajúcich placebo sa rozvinula zjavná nefropatia, čo zodpovedalo RRR 24 %; 95 % CI [3 – 40],  $p = 0,027$ .

Skúšanie REIN, multicentrové, randomizované, dvojito zaslepené, s paralelnými skupinami, placebom kontrolované, zamerané na vyhodnotenie účinku liečby ramiprilom na rýchlosť poklesu glomerulárnej filtrácie (GFR) u 352 normotenzných alebo hypertenzných pacientov (vo veku 18 – 70 rokov), ktorí mali miernu (t. j. priemernú urinárnu proteínovú exkréciu  $> 1$  a  $< 3$  g/24 h) alebo ťažkú proteinúriu ( $\geq 3$  g/24 h) zapríčinenú chronickou nediabetickou nefropatiou. Obidve skupiny pacientov boli prospektívne stratifikované.

Základná analýza pacientov s najťažšou proteinúriou (v tejto skupine pacientov bolo skúšanie predčasne ukončené kvôli benefitu v skupine s ramiprilom) ukázala, že priemerná rýchlosť poklesu GFR za mesiac bola nižšia s ramiprilom v porovnaní s placebom; -0,54 (0,66) oproti -0,88 (1,03) ml/min/mesiac,  $p = 0,038$ . Rozdiel medzi skupinami bol teda 0,34 [0,03 – 0,65] za mesiac a okolo 4 ml/min/rok; 23,1 % pacientov v skupine s ramiprilom dosiahlo kombinovaný sekundárny cieľový ukazovateľ zdvojnásobenie východiskovej koncentrácie kreatinínu v sére a/alebo posledný stupeň ochorenia obličiek (end-stage of renal disease, ESRD) (potreba dialýzy alebo transplantácie obličiek), kým v skupine s placebom to bolo 45,5 % pacientov ( $p = 0,02$ ).

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine s aliskirénom bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

#### *Sekundárna prevencia po akútnom infarkte myokardu*

Do skúšania AIRE bolo zaradených viac ako 2 000 pacientov s prechodnými/pretrvávajúcimi klinickými príznakmi zlyhávania srdca po zistenom infarkte myokardu. Liečba ramiprilom začala 3 až 10 dní po akútnom infarkte myokardu. Štúdia ukázala, že po uplynutí času sledovania v priemere 15 mesiacov bola mortalita u pacientov liečených ramiprilom 16,9 % a u pacientov liečených placebom 22,6 %. Znamená to, že absolútna redukcia mortality bola 5,7 % a redukcia relatívneho rizika 27 % (95 % CI [11 – 40 %]).

#### Pediatrická populácia

##### *Súvisiace s rosuvastatínom*

V multicentrovom, dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom, 12-týždňovom skúšaní (n = 176, z toho 97 chlapcov a 79 dievčat), nasledovanom 40-týždňovou otvorenou titračnou fázou rosuvastatínu (n = 173, z toho 96 chlapcov a 77 dievčat) užívali pacienti vo veku 10 – 17 rokov (Tannerovo štádium II – V, dievčatá, ktoré majú menštruáciu najmenej 1 rok) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou rosuvastatín 5 mg, 10 mg alebo 20 mg alebo placebo denne počas 12 týždňov, a potom užívali všetci rosuvastatín denne počas 40 týždňov. Pri vstupe do štúdie bolo približne 30 % pacientov vo veku 10 – 13 rokov a približne 17 % bolo v Tannerovom štádiu II, 18 % v Tannerovom štádiu III, 40 % v Tannerovom štádiu IV a 25 % bolo v Tannerovom štádiu V.

LDL-C sa znížil o 38,3 % s rosuvastatínom 5 mg, o 44,6 % s rosuvastatínom 10 mg a o 50,0 % s rosuvastatínom 20 mg, v porovnaní s 0,7 % znížením u placeba.

Na konci 40-týždňovej otvorenej fázy titrovaním do cieľovej hodnoty a zvyšovaním dávky do maximálne 20 mg jedenkrát denne dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C menej ako 2,8 mmol/l 70 zo 173 pacientov (40,5 %).

Po 52 týždňoch liečby v rámci skúšania sa nezistil vplyv na rast, hmotnosť, BMI alebo sexuálne dozrievanie (pozri časť 4.4). Toto skúšanie (n = 176) nebolo vhodné pre porovnanie zriedkavých nežiaducich udalostí.

Rosuvastatín sa skúmal aj v 2-ročnom, otvorenom skúšaní s titrovaním do cieľovej hodnoty u 198 detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 6 až 17 rokov (88 chlapcov a 110 dievčat, Tannerovo štádium < II – V). Úvodná dávka pre všetkých pacientov bola 5 mg rosuvastatínu jedenkrát denne. U pacientov vo veku 6 až 9 rokov (n = 64) sa mohla dávka titrovať až na maximálnu dávku 10 mg jedenkrát denne a u pacientov vo veku 10 až 17 rokov (n = 134) až na maximálnu dávku 20 mg jedenkrát denne.

Po 24 mesiacoch liečby rosuvastatínom bolo priemerné percentuálne zníženie LS od východiskovej hodnoty LDL-C -43 % (východisková hodnota: 236 mg/dl, 24. mesiac: 133 mg/dl). Pre vekovú skupinu 6 až < 10 rokov bolo priemerné percentuálne zníženie LS od východiskovej hodnoty LDL-C -43 % (východisková hodnota: 234 mg/dl, 24. mesiac: 124 mg/dl), pre vekovú skupinu 10 až < 14 rokov -45 %

(východisková hodnota: 234 mg/dl, 24. mesiac: 124 mg/dl) a pre vekovú skupinu 14 až < 18 rokov -35 % (východisková hodnota: 241 mg/dl, 24. mesiac: 153 mg/dl).

Rosuvastatín v dávke 5 mg, 10 mg a 20 mg dosahuje tiež štatisticky významné priemerné zmeny od východiskových hodnôt nasledujúcich sekundárnych premenných lipidov a lipoproteínov: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL -C, TG/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Všetky tieto zmeny smerovali k zlepšeniu odpovedí lipidov a pretrvávali počas 2 rokov.

Po 24 mesiacoch liečby sa nezistil žiadny vplyv na rast, hmotnosť, BMI ani sexuálne dozrievanie (pozri časť 4.4).

Rosuvastatín sa skúmal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrovom, skúšaní s prekríženým dizajnom s dávkou 20 mg jedenkrát denne oproti placebo u 14 detí a dospelujúcich (vo veku 6 až 17 rokov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Skúšanie zahŕňalo aktívnu 4-týždňovú diétnu úvodnú fázu, počas ktorej boli pacienti liečení rosuvastatínom v dávke 10 mg, fázu s prekríženým dizajnom, ktorá zahŕňala 6-týždňovú liečbu rosuvastatínom v dávke 20 mg, ktorej predchádzalo resp. po ktorej nasledovalo podávanie placebo počas 6 týždňov a 12-týždňovú udržiavaciu fázu, počas ktorej boli všetci pacienti liečení rosuvastatínom v dávke 20 mg. Pacienti, ktorí vstúpili do štúdie počas liečby ezetimibom alebo aferézou, pokračovali v tejto liečbe aj počas celej štúdie.

Po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné ( $p = 0,005$ ) zníženie LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl alebo 2,2 mmol/l). Pozorovali sa štatisticky významné poklesy celkového-C (20,1 %,  $p = 0,003$ ), nonHDL-C (22,9 %,  $p = 0,003$ ) a ApoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ).

Poklesy sa pozorovali aj pri TG, LDL-C/HDL-C, Celkovom-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-1 po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg v porovnaní s placebom. Zníženie LDL-C po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg a následne po 6 týždňoch podávania placebo sa udržalo po dobu 12 týždňov pokračujúcej liečby. U jedného pacienta sa pozorovalo ďalšie zníženie LDL-C (8,0 %), Celkového-C (6,7 %) a nonHDL-C (7,4%) po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 40 mg po zvýšení dávky (up-titrácia).

Počas predĺženej otvorenej liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg až do 90 týždňov sa u 9 z týchto pacientov udržalo zníženie LDL-C v rozmedzí -12,1 % až -21,3 %.

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenom skúšaní u 7 hodnotených detských a dospelujúcich pacientov (vo veku 8 až 17 rokov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri vyššie) percentuálne zníženie LDL-C (21,0 %), celkového-C (19,2 %) a non-HDL-C (21,0 %) od východiskovej hodnoty po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg sa zhodovalo so znížením pozorovaným vo vyššie uvedenom skúšaní u detí a dospelujúcich s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rosuvastatínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie, primárnej kombinovanej (zmiešanej) dyslipidémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### Súvisiace s ramiprilom

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73 % primárna hypertenzia) vo veku 6 – 16 rokov, pacienti dostávali buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu na dosiahnutie plazmatickej koncentrácie ramiprilátu zodpovedajúcej rozsahu dávok u dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci 4. týždňa bol ramipril neúčinný, pokiaľ ide o ukazovateľ zníženia systolického krvného tlaku, ale diastolický krvný tlak sa pri najvyššej dávke znížil.



Stredné aj vysoké dávky ramiprilu ukázali signifikantnú redukciu systolického aj diastolického krvného tlaku u detí s potvrdenou hypertenziou.

Tento účinok sa neukázal v 4-týždňovom randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní s eskaláciou dávky a následným vysadením u 218 pediatrických pacientov vo veku 6 – 16 rokov (75 % primárna hypertenzia), keď sa pri diastolickom aj systolickom tlaku preukázal mierny rebound fenomén, ale nie štatisticky významný návrat na východiskovú hodnotu, vo všetkých troch skúšaných hladinách dávok [nízka dávka (0,625 mg – 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg – 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] ramiprilu v závislosti od telesnej hmotnosti. V skúmanej pediatrickej populácii nemal ramipril lineárnu odpoveď na dávku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Súvisiace s rosuvastatínom

#### Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie rosuvastatínu sa dosiahnu približne 5 hodín po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je približne 20 %.

#### Distribúcia

Rosuvastatín sa extenzívne vychytáva v pečeni, ktorá je primárnym miestom syntézy cholesterolu a klirensu LDL-C. Distribučný objem rosuvastatínu je približne 134 l. Približne 90 % rosuvastatínu sa viaže na plazmatické bielkoviny, hlavne na albumín.

#### Biotransformácia

Rosuvastatín sa metabolizuje čiastočne (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov ukazujú, že rosuvastatín je slabým substrátom metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450. CYP2C9 bol hlavným zapojeným izoenzymom, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-demetylovaný metabolit a laktón. N-demetylovaný metabolit je približne o 50 % menej účinný ako rosuvastatín, kým laktónová forma sa považuje za klinicky neúčinnú. Rosuvastatín je zodpovedný za viac ako 90 % inhibície aktivity HMG-CoA-reduktázy v cirkulácii.

#### Eliminácia

Približne 90 % dávky rosuvastatínu sa vylúči v nezmenenej forme stolicou (vo forme absorbovaného a neabsorbovaného liečiva) a zvyšok močom. Približne 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Plazmatický eliminačný polčas je približne 19 hodín. Eliminačný polčas sa pri vyšších dávkach nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klirensu je približne 50 l/h (koeficient zmeny 21,7 %). Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, do hepatálneho vychytávania rosuvastatínu je zapojený membránový transportér OATP-C. Tento transportér je dôležitý pri eliminácii rosuvastatínu pečeňou.

#### Linearita/nelinearita

Systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky. Po podaní opakovaných denných dávok nie sú zmeny vo farmakokinetických parametroch.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Vek a pohlavie*

Vek ani pohlavie nemali žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku rosuvastatínu u dospelých.

##### *Rasa*

Farmakokinetické štúdie preukázali približne 2-násobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a  $C_{max}$  u pacientov ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejčania) v porovnaní s kaukazskou rasou (biela rasa); u Indov sa vyskytlo približne 1,3-násobné zvýšenie strednej hodnoty

AUC a  $C_{max}$ . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi bielou (kaukazská rasa) a čiernou rasou.

#### *Porucha funkcie obličiek*

V štúdií s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemali poruchy mierneho až stredného stupňa vplyv na plazmatické koncentrácie rosuvastatínu alebo N-demetylovaného metabolitu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ( $CrCl < 30$  ml/min) sa však zistilo 3-násobné zvýšenie plazmatickej koncentrácie a 9-násobné zvýšenie koncentrácie N-demetylovaného metabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne plazmatické koncentrácie rosuvastatínu u osôb podstupujúcich hemodialýzu boli približne o 50 % vyššie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

#### *Porucha funkcie pečene*

V štúdií, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 alebo nižším. U dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa však zistilo najmenej 2-násobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. U pacientov s Childovým-Pughovým skóre vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

#### *Genetický polymorfizmus*

Distribúcia inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, zahŕňa transportné proteíny OATP1B1 a BCRP. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenia expozície rosuvastatínu. Jednotlivé polymorfizmy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA sa spájajú s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Tieto špecifické genotypy nie sú stanovované v klinickej praxi, ale u pacientov, o ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

#### Súvisiace s ramiprilom

##### Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilu sa dosahujú v priebehu jednej hodiny. Na základe analýzy moču je rozsah absorpcie najmenej 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahujú 2 – 4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážne plazmatické koncentrácie ramiprilátu po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahujú približne na štvrtý deň liečby.

##### Distribúcia

Väzbovosť ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73 % a v prípade ramiprilátu je to približne 56 %.

##### Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

##### Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

Pokles plazmatických koncentrácií ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitel'nú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách.

Po opakovaných dávkach ramiprilu podávaných raz za deň bol účinný polčas koncentrácie ramiprilátu 13 – 17 hodín po dávkach 5 – 10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu porporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

*Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)*

U pacientov s poruchou funkcie pečene bolo metabolizovanie ramiprilu na ramiprilát oneskorené kvôli zníženej aktivite pečeneých esteráz a plazmatické koncentrácie ramiprilu u týchto pacientov boli zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov však nie sú odlišné v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

*Dojčenie*

Jednorazová perorálna dávka ramiprilu vyvolala nemerateľnú hladinu ramiprilu a jeho metabolitu v materskom mlieku. Avšak účinok opakovaných dávok nie je známy.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

*Súvisiace s rosuvastatínom*

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG neboli skúmané.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým boli tieto: v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne kvôli farmakologickému účinku rosuvastatínu u myši, potkanov a v menšom rozsahu s účinkom na močový mechúr u psov, ale nie u opíc. Okrem toho sa pozorovala testikulárna toxicita u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita bola pozorovaná u potkanov, pozorovalo sa zníženie veľkosti vrhu, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia pri dávkach toxických pre matku, pri ktorých bola systémová expozícia niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutickkej expozície.

*Súvisiace s ramiprilom*

Zistilo sa, že perorálne podávanie ramiprilu hlodavcom a psom nespôsobuje akútnu toxicitu.

Štúdie dlhodobého perorálneho podávania sa vykonali na potkanoch, psoch a opiciach.

U 3 druhov sa zistili zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov a zmeny krvného obrazu.

V dôsledku farmakodynamickkej aktivity ramiprilu sa zaznamenalo výrazné rozšírenie juxtaglomerulárneho aparátu u psov a opíc od denných dávok 250 mg/kg/deň.

Potkany tolerovali denné dávky 2 mg/kg/deň, psy 2,5 mg/kg/deň a opice 8 mg/kg/deň bez škodlivých účinkov. U veľmi mladých potkanov, ktorým sa podávala jednorazová dávka ramiprilu, sa pozorovalo ireverzibilné poškodenie obličiek. Štúdie reprodukčnej toxikológie na potkanoch, králikoch a opiciach neodhalili žiadne teratogénne vlastnosti.

Fertilita u potkanov nebola zhoršená u jedincov samčieho ani samičieho pohlavia.

Podávanie ramiprilu potkanom samičieho pohlavia vo fetálnom období a počas laktácie spôsobilo nevratné poškodenie obličiek (dilatácia obličkovej panvičky) u mláďat pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

Rozsiahle testovanie mutagenity použitím niekoľkých testovacích systémov nepreukázalo, že by mal ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

### Jadro

silicifikovaná mikrokryštalická celulóza [mikrokryštalická celulóza (E460) a bezvodný koloidný oxid kremičitý (E551)]  
stearát horečnatý (E572)  
bezvodný koloidný oxid kremičitý (E551)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
krospovidón typ B  
hypromelóza  
stearyl-fumarát sodný  
hydrofóbny koloidný oxid kremičitý  
žltý oxid železitý (E172)

### Obal kapsuly

#### Rosuramlon 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly

oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý, želatína

#### Rosuramlon 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), želatína

#### Rosuramlon 20 mg/5 mg tvrdé kapsuly

oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý, želatína

#### Rosuramlon 20 mg/10 mg tvrdé kapsuly

oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), želatína

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

30, 60, 90 alebo 100 tvrdých kapsúl v OPA/Al/PVC//Al blistroch zabalených v papierovej škatuľke.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Rosuramlon 10 mg/5 mg: 58/0201/21-S  
Rosuramlon 10 mg/10 mg: 58/0202/21-S  
Rosuramlon 20 mg/5 mg: 58/0203/21-S  
Rosuramlon 20 mg/10 mg: 58/0204/21-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023