

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pixoroso 10 mg/4 mg filmom obalené tablety  
Pixoroso 10 mg/8 mg filmom obalené tablety  
Pixoroso 20 mg/4 mg filmom obalené tablety  
Pixoroso 20 mg/8 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Pixoroso 10 mg/4 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 4 mg *terc*-butylamóniovej soli perindoprilu.

#### Pixoroso 10 mg/8 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 8 mg *terc*-butylamóniovej soli perindoprilu.

#### Pixoroso 20 mg/4 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 4 mg *terc*-butylamóniovej soli perindoprilu.

#### Pixoroso 20 mg/8 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 8 mg *terc*-butylamóniovej soli perindoprilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

#### Pixoroso 10 mg/4 mg filmom obalené tablety

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením S1 na jednej strane tablety. Rozmer: priemer približne 9 mm.

#### Pixoroso 10 mg/8 mg filmom obalené tablety

Svetlohnedožlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením S2 na jednej strane tablety. Rozmer: priemer približne 11 mm.

#### Pixoroso 20 mg/4 mg filmom obalené tablety

Oranžovo-ružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením S3 na jednej strane tablety. Rozmer: priemer približne 11 mm.

#### Pixoroso 20 mg/8 mg filmom obalené tablety

Tmavoružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením S4 na jednej strane tablety. Rozmer: priemer približne 11 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Pixoroso je indikované na substitučnú liečbu tých pacientov, ktorí sú primerane kontrolovaní rosuvastatínom a perindoprilom podávaných súbežne v rovnakej dávke ako v kombinácii na liečbu hypertenzie u dospelých pacientov, u ktorých sa predpokladá vysoké riziko prvej kardiovaskulárnej príhody (na prevenciu závažných kardiovaskulárnych príhod) alebo jedného z nasledujúcich súbežných stavov:

- primárnej hypercholesterolémie (typ IIa vrátane heterozygotnej familiárnej hypercholesterolémie) alebo zmiešanej dyslipidémie (typ IIb),
- homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Zvyčajné dávkovanie je jedna filmom obalená tableta denne.

Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Ak sa vyžaduje zmena dávkovania titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami.

Pacienti majú počas liečby Pixorosom pokračovať v štandardnej diéte na zníženie cholesterolu.

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Pixoroso sa môže podávať pacientom s klírensom kreatinínu  $\geq 60$  ml/min a nie je vhodný pre pacientov s klírensom kreatinínu  $< 60$  ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky s monokomponentmi (pozri časť 4.4). Použitie rosuvastatínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované pre všetky dávky (pozri časti 4.3 a 5.2).

##### *Starší pacienti*

Starší pacienti môžu byť liečení Pixorosom podľa obličkových funkcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Pixoroso sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pixoroso je kontraindikované pacientom s aktívnym ochorením pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 alebo nižším sa nezaznamenalo žiadne zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu. Zvýšenie systémovej expozície sa však pozorovalo u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné zhodnotiť funkciu obličiek (pozri časť 4.4). Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s Childovým-Pughovým skóre nad 9.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Pixorosa u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

##### *Rasa*

Zvýšenie systémovej expozície sa pozorovalo u osôb ázijského pôvodu (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Genetický polymorfizmus*

Sú známe špecifické typy génového polymorfizmu, ktoré vedú k zvýšenej expozícii rosuvastatínu (pozri časť 5.2). Pre pacientov, o ktorých je známe, že majú takéto špecifické typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

##### *Súbežná liečba*

Rosuvastatín v lieku Pixoroso je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (vrátane rabdomyolýzy) sa zvyšuje, keď je Pixoroso podávané súbežne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu rosuvastatínu v dôsledku interakcií s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a niektoré inhibítory proteázy, vrátane kombinácie ritonaviru s

atazanavirom, lopinavirom a/alebo tipranavirom, pozri časti 4.4 a 4.5). Pokiaľ to je možné, majú sa zväziť alternatívne lieky, a ak je to potrebné, má sa zväziť dočasné prerušenie liečby Pixorosom. V situáciách, keď je súbežné podávanie týchto liekov s rosuvastatínom nevyhnutné, má sa starostlivo zväziť prínos a riziko súbežnej liečby a úprava dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5). Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Pixoroso sa má užívať ako jednotlivá dávka jedenkrát denne ráno pred jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo iné inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE v anamnéze;
- Dedičný alebo idiopatický angioedém;
- Aktívne ochorenie pečene vrátane nevysvetleného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz nad 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN);
- U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min);
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4);
- U pacientov s myopatiou;
- U pacientov súbežne liečených kombináciou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5);
- U pacientov súbežne liečených cyklosporínom;
- Súbežné používanie s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s *diabetom mellitus* alebo poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1);
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Pixorosom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5);
- Extrakorporálne terapie umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5);
- V gravidite a počas dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

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

Na Pixoroso sa vzťahujú osobitné upozornenia a opatrenia týkajúce sa rosuvastatínu a perindoprilu.

#### Účinky na pečeň

Tak ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, rosuvastatín sa má používať opatrne u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene. Odporúča sa, aby sa testy funkcie pečene vykonávali pred začatím liečby a 3 mesiace po začatí liečby rosuvastatínom.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreózou alebo nefrotickým syndrómom sa má primárne ochorenie liečiť pred začatím liečby rosuvastatínom.

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus vzniku tohto syndrómu nie je známy.

Vzhľadom na účinok rosuvastatínu a perindoprilu je Pixoroso kontraindikované pacientom s aktívnym ochorením pečene alebo nevysvetliteľným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz nad 3-násobok hornej hranice normy (pozri časť 4.3). Pixoroso sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene a u pacientov, ktorí konzumujú značné množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene. Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonať titrácia jednotlivých zložiek.

Pacienti, ktorí dostávajú Pixoroso a u ktorých sa objaví žltáčka alebo výrazné zvýšenie pečeňových enzýmov, majú prerušiť liečbu Pixorosom a podstúpiť príslušné lekárske sledovanie (pozri časť 4.8).

### Účinky na kostrové svaly

U pacientov liečených rosuvastatínom boli pri všetkých dávkach a najmä pri dávkach > 20 mg hlásené účinky na kostrové svalstvo, napr. myalgia, myopatia a zriedkavo rabdomyolýza. Veľmi zriedkavé prípady rabdomyolýzy boli hlásené pri použití ezetimibu v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Farmakodynamickú interakciu nemožno vylúčiť (pozri časť 4.5) a pri ich kombinovanom používaní je potrebné postupovať opatrne.

Rosuvastatín, rovnako ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, sa má predpisovať s opatrnosťou pacientom s predispozičnými faktormi pre myopatiu/rabdomyolýzu. Medzi takéto faktory patria:

- porucha funkcie obličiek
- hypotyreóza
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových porúch
- predchádzajúca anamnéza svalovej toxicity pri inom inhibítore HMG-CoA-reduktázy alebo fibráte
- zneužívanie alkoholu
- vek > 70 rokov
- situácie, v ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2)
- súbežné užívanie fibrátov.

U takýchto pacientov je potrebné zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické monitorovanie. Ak sú hladiny kreatínkinázy (CK) na začiatku liečby výrazne zvýšené (>5xULN), liečba sa nemá začať.

### Stanovovanie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanovovať po fyzickej námahe, alebo ak jestvuje iná možná príčina zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť interpretáciu výsledku. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5-násobok ULN), je potrebné v priebehu 5 - 7 dní vykonať potvrdzujúci test. Ak opakovaný test potvrdí východiskovú hodnotu CK > 5-násobok ULN, liečba sa nemá začať.

### *Počas liečby*

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú spojené s celkovým pocitom choroby alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy (> 5-násobok ULN), alebo ak sú muskulárne príznaky závažné a spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj ak sú hodnoty CK ≤ 5-násobkom ULN), liečba sa má prerušiť. Po úprave symptómov a hodnôt CK sa má zvážiť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy v najnižšej dávke a pacienta treba starostlivo sledovať. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné. Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi, vrátane rosuvastatínu, boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

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

### *Súbežné užívanie s inými liekmi*

V klinických skúšaní sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou liečbou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svaly. Lenže u pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej vrátane gemfibrozilu, s cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteáz a makrolidovými antibiotikami sa pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto sa kombinácia rosuvastatínu a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním rosuvastatínu s fibrátmi alebo niacínom má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie rosuvastatínu v dávkach 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 4.8).

Pixoroso sa nesmie podávať súběžne s liekovými formami s obsahom kyseliny fusidovej na systémové použitie alebo do 7 dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. U pacientov, u ktorých je systémové podanie kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, liečba statínmi má byť prerušená počas liečby kyselinou fusidovou. Boli zaznamenané prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich túto kombináciu (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby okamžite vyhľadal lekársku pomoc, ak sa u neho objavia príznaky svalovej slabosti, bolesť alebo citlivosť. Liečba statínmi môže byť opätovne začatá sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Vo výnimočných prípadoch, ak je potrebná dlhodobá systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. liečba závažných infekcií, potreba súběžného podania rosuvastatínu a kyseliny fusidovej má byť zvážená individuálne a pod prísny lekársky dohľadom.

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

#### 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 fatálne. 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 rosuvastatínom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ak sa u pacienta počas užívania Pixorosa objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Pixorosom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

#### Inhibítory proteázy

Zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu bolo pozorované u pacientov užívajúcich rosuvastatín súběžne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Má sa zvážiť prínos znižovania hladiny lipidov užívaním rosuvastatínu u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy aj možnosť zvýšenia plazmatickej koncentrácie rosuvastatínu pri začatí liečby a pri titracii dávky rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, kým sa neupraví dávka rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Intersticiálna choroba pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálnej choroby pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavila intersticiálna choroba pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínmi.

#### Pacienti s diabetom

Niektoré údaje 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 na ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

V skúšaní JUPITER bola hlásená celková frekvencia *diabetu mellitus* 2,8 % pri rosuvastatíne a 2,3 % pri placebe, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l.

U pacientov s diabetom liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE starostlivo kontrolovať glykémia (pozri časť 4.5).

#### Stabilná ischemická choroba srdca

Ak sa počas prvého mesiaca liečby Pixorosom vyskytne epizóda nestabilnej angíny pectoris (závažná alebo nezávažná), pred pokračovaním v liečbe by sa mal dôkladne zhodnotiť pomer prínosu/rizík.

### Hypotenzia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia sa zriedkavo vyskytuje u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou a jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov, ktorí majú depléciu objemu, napr. vplyvom diuretickej liečby, diétnych obmedzení solí, dialýzy, hnačiek alebo vracania alebo ktorí majú ťažkú hypertenziu závislú od renínu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca s pridruženou poruchou funkcie obličiek alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Toto sa najpravdepodobnejšie vyskytuje u pacientov so závažnejšími stupňami zlyhávania srdca, čo sa odráža v používaní vysokých dávok kľúčkových diuretík, hyponatrémiou alebo funkčnou poruchou obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má starostlivo sledovať začatie liečby a úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.8).

Podobné opatrenia sa týkajú pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhode.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient by sa mal umiestniť do polohy ležmo, a ak je to potrebné, mal by dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pre ďalšie dávky, ktoré sa môžu podávať bez problémov po zvýšení krvného tlaku po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, sa môže pri užívaní Pixorosa vyskytnúť ďalšie zníženie systémového krvného tlaku. Tento účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky alebo prerušenie liečby Pixorosom.

### Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných inhibítoroch ACE, perindopril sa má používať s opatnosťou u pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, ako aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

### Porucha funkcie obličiek

V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná. Pixoroso nie je vhodné pre pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku (pozri časť 4.2).

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie do solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, bolo pozorované zvýšenie hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je obzvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľadom s nízkymi dávkami a starostlivou titráciou dávky. Keďže liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom k vyššie uvedenému, má sa ich užívanie prerušiť a počas prvých týždňov liečby Pixorosom sa má sledovať funkcia obličiek.

U niektorých pacientov s hypertenziou bez zjavného už prítomného vaskulárneho ochorenia obličiek sa vyskytlo zvýšenie hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne mierne a prechodné, najmä ak sa perindopril podáva súbežne s diuretikami. Toto je pravdepodobnejšie u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo prerušenie liečby diuretikom a/alebo Pixorosom.

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).

### Pacienti podstupujúci hemodialýzu

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

### Transplantácia obličky

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Pixorosa pacientom s nedávnou transplantáciou obličky.

### Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie a renálnej insuficiencie, u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených inhibítormi ACE (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom. Strata renálnej funkcie sa môže vyskytnúť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

### Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo zaznamenané prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Môže sa to vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa musí liečba perindoprilom okamžite prerušiť a má sa začať primerané monitorovanie, ktoré má pokračovať až do úplného vymiznutia symptómov. V takých prípadoch, keď sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, aj keď antihistaminiká boli v zmierňovaní symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Pri postihnutí jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže viesť k obštrukcii dýchacích ciest, musí byť ihneď poskytnutá adekvátna liečba, ktorá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod prísny lekársky dohľadom, kým nedôjde k úplnému a trvalému ústupu príznakov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť zvýšené riziko vzniku angioedému počas užívania inhibítorov ACE (pozri časť 4.3).

Črevný angioedém bol hlásený zriedkavo u pacientov liečených inhibítormi ACE. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po ukončení podávania inhibítorov ACE.

Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Súbežné užívanie perindoprilu so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (napr. everolimus, sirolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín a vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú inhibítory ACE, je potrebná opatrnosť.

### Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným ukončením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

### Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídlavcov) sa vyskytli anafylaktoidné reakcie. U tých istých pacientov sa týmto reakciám zabránilo, keď bola liečba inhibítormi ACE dočasne prerušená, objavili sa však znova po neúmyselnej expozícii.

### Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia boli zaznamenané u pacientov užívajúcich

inhibitory ACE. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril má byť používaný s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, u pacientov, ktorí sú liečení alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je známa existujúca porucha funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v ojedinelých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u takýchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet bielych krviniek a pacientov poučiť, aby oznámili akékoľvek prejavy infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

#### Etnické rozdiely

Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšenú expozíciu rosuvastatínu u pacientov ázijského pôvodu v porovnaní s pacientami bielej rasy (kaukazská rasa) (pozri časti 4.2, 4.3. a 5.2).

Inhibitory ACE spôsobujú vyššiu mieru angioedému u pacientov čiernej rasy ako u iných pacientov. Rovnako ako ostatné inhibitory ACE, aj perindopril je výrazne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u osôb čiernej rasy ako u osôb iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššieho výskytu stavov s nízkou hladinou renínu u pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

#### Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol zaznamenaný kašeľ. Kašeľ je zvyčajne neproduktívny, perzistentný a vymizne po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE sa má považovať za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

#### Chirurgický zákrok/anestézia

U pacientov podstupujúcich rozsiahly chirurgický zákrok alebo počas anestézie použitím liečiv vyvolávajúcich hypotenziu môže perindopril sekundárne blokovať tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má prerušiť jeden deň pred operáciou. Ak dôjde k hypotenzii a považuje sa za príčinu tohto mechanizmu, je ju možné upraviť zväčšením objemu.

#### Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu sa pozorovalo zvýšenie sérového draslíka, pretože inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, keďže inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), *diabetes mellitus*, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibitory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených liečiv považuje za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### Kombinácia s lítiom

Kombinácia lítia a perindoprilu sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Draslík šetriace liečivá, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka

Kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liečiv, náhrad draslíka alebo náhrad soli s obsahom draslíka sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

#### 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.

#### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom, vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s Pixorosom a inými liekmi, uskutočnili sa však štúdie s rosuvastatínom a perindoprilom samostatne. Výsledky týchto štúdií sú uvedené nižšie.

#### Súvisiace s rosuvastatínom

##### Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

*Inhibítory transportných proteínov:* Rosuvastatín je substrátom určitých transportných proteínov, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie rosuvastatínu s liekmi, ktoré sú inhibítormi týchto transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu a k zvýšeniu rizika myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 tabuľka 1).

*Cyklosporín:* Počas súbežného podávania rosuvastatínu a cyklosporínu sa pozorovalo, že hodnoty AUC rosuvastatínu boli v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri tabuľku 1). Rosuvastatín je kontraindikovaný pacientom súbežne užívajúcim cyklosporín (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s cyklosporínom 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). Napríklad, súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetického skúšania bolo spojené s približne trojnásobným a sedemnásobným zvýšením AUC a  $C_{max}$  rosuvastatínu v uvedenom poradí. Súbežné užívanie rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže zväziť po starostlivej úprave dávok rosuvastatínu na základe očakávaného zvýšenia expozície rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.4 a 4.5 tabuľku 1).

*Gemfibrozil a iné hypolipidemiká:* Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému vzostupu  $C_{max}$  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 lipidy ( $\geq 1$  g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy, pravdepodobne preto, že môžu spôsobiť myopatiu aj pri samostatnom podaní. Podávanie dávok 40 mg je kontraindikované so súbežným užívaním fibrátov (pozri časti 4.3 a 4.4). U týchto pacientov sa má liečba tiež začať dávkou 5 mg.

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

*Antacidá:* Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid obsahujúcej hydroxid hlinitý a hydroxid horečnatý 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 k 30 % zníženiu hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom.

**Enzymy cytochrómu P450:** Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom enzýmov cytochrómu P450. Okrem toho je rosuvastatín substrátom s nízkou afinitou k týmto enzýmom. 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.

**Interakcie vyžadujúce úpravy dávky rosuvastatínu (pozri tiež tabuľku 1):** Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávku rosuvastatínu. Ak je očakávané zvýšenie expozície (AUC) dvojnásobné alebo vyššie, má sa začať dávkou 5 mg rosuvastatínu denne. Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť upravená tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu nepresahovala dávku 40 mg rosuvastatínu denne užívaného bez interagujúcich liekov, napríklad 20 mg dávka rosuvastatínu s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a 10 mg dávka rosuvastatínu s kombináciou atazanavir/ritonavir (3,1-násobné zvýšenie).

**Tikagrelor:** Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko akumulácie rosuvastatínu. V niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy (*creatine phosphokinase*, CPK) a rabdomyolýze.

V prípade, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu menej ako 2-násobne, nie je nutné znižovať začiatočnú dávku, je však potrebné postupovať opatrne pri zvyšovaní dávky rosuvastatínu nad 20 mg.

**Tabuľka 1. Vplyv súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v zostupnom poradí podľa rozsahu) z publikovaných klinických skúšaní**

2-násobné alebo viac ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
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 ↑
roxadustát 200 mg QOD	10 mg, jednorazová dávka	2,9-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 ↑
simeprevir 150 mg OD, 7 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,8-násobne ↑
teriflunomid	nie je k dispozícii	2,5-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
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 ↑
tafamidis 61 mg BID v dňoch 1&2, po ktorých nasleduje OD v dňoch 3 až 9	10 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne ↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
fostatinib 100 mg dvakrát denne	20 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne ↑

---

Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu

---

Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
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 ↑**

---

Zníženie AUC rosuvastatínu

---

Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓

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

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

\*\* Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií s rôznymi dávkami rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejšie pomery.

AUC = plocha pod krivkou; OD = raz denne; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne; QOD = každý druhý deň

---

Nasledujúce liečivá/kombinácie nemali klinicky významný účinok na pomer AUC rosuvastatínu pri súbežnom podávaní v dávkach: aleglitazar 0,3 mg podávaný 7 dní; fenofibrát 67 mg podávaný TID počas 7 dní; flukonazol 200 mg podávaný OD počas 11 dní; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg podávané BID počas 8 dní; ketokonazol 200 mg podávaný BID počas 7 dní; rifampicín 450 mg podávaný OD počas 7 dní; silymarin 140 mg podávaný TID počas 5 dní.

#### Vplyv rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

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

*Perorálne kontraceptíva/substitučná hormonálna liečba (hormone replacement therapy, HRT):* Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu o 26 % a

norgestrelu o 34 %. Takéto zvýšenie plazmatických koncentrácií je potrebné vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne rosuvastatín a substitučnú hormonálnu liečbu nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému efektu. 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 s digoxínom.

*Kyselina fusidová:* Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy, sa môže zvýšiť súbežným systémovým podávaním kyseliny fusidovej so statínmi. Súbežné podávanie tejto kombinácie môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie oboch liečiv. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamická, farmakokinetická alebo oboje) je doposiaľ neznámy. Boli zaznamenané prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich túto kombináciu.

Ak je liečba kyselinou fusidovou potrebná, liečba statínmi má byť prerušená počas liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

#### Súvisiace s perindoprilom

Údaje z klinických skúšaní preukázali, 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).

#### *Lieky zvyšujúce riziko angioedému*

Súbežné použitie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože to zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné použitie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimom, everolimom, temsirolimom) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

#### *Lieky vyvolávajúce hyperkaliémiu*

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych medziach, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré liečivá alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolakón, triamterén a amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liečiv zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liečivami sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

#### *Súbežné použitie, ktoré je kontraindikované (pozri časť 4.3):*

*Aliskirén:* U pacientov s diabetom alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, narastá riziko hyperkaliémie, zhoršenie renálnej funkcie a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

*Extrakorporálne terapie:* Extrakorporálne terapie umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferézou lipoproteínov s nízkou hustotou použitím síranu dextrátu pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4):

*Aliskirén:* U iných pacientov ako sú diabetici alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek narastá riziko hyperkaliémie, zhoršenie renálnej funkcie a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

*Súbežná liečba inhibítormi ACE a blokátormi receptorov angiotenzínu:* V literatúre sa uvádza, že u pacientov so vzniknutým aterosklerotickým ochorením, zlyhávaním srdca alebo diabetom s poškodením koncových orgánov je súbežná liečba inhibítormi ACE a blokátormi angiotenzínových receptorov spojená s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jediného liečiva pôsobiaceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne určené prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.

*Estramustín:* Zvýšené riziko nežiaducich účinkov, ako je angioneurotický edém (angioedém).

*Diuretiká šetriace draslík (napr. triamterén, amilorid), draslík (soli):*

Hyperkaliémia (potenciálne fatálna), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliémické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liečivami sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné užívanie napriek tomu indikované, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým monitorovaním hladiny draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu v prípade zlyhania srdca pozri nižšie.

*Lítium:* Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť:

*Antidiabetiká (inzulín, perorálne antidiabetiká):* Epidemiologické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie inhibítora ACE a antidiabetík (inzulínu, perorálne antidiabetiká) môže zosilniť účinok na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Pravdepodobnosť daného javu je vyššia počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

*Baklofén:* Zosilnenie antihypertenzívneho účinku. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby prispôbenie dávky antihypertenzíva.

*Draslík nešetriace diuretiká:* Pacienti užívajúci diuretiká, najmä tí s depléciou objemu a/alebo solí, môžu po začatí liečby inhibítormi ACE zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku. Možnosť hypotenzívnych účinkov sa môže znížiť prerušením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu. Pri artériovej hypertenzii, ak predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa musí podávanie diuretika prerušiť pred začatím liečby inhibítormi ACE a v tomto prípade sa potom môže znovu podávať diuretikum šetriace draslík alebo sa má liečba inhibítormi ACE začať nízkou dávkou a postupne ju zvyšovať.

Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečeného diuretikami sa má začať podávať inhibítor ACE v nízkych dávkach s možným znížením dávky pridruženého draslík nešetriaceho diuretika.

Vo všetkých prípadoch sa musí sledovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítormi ACE.

*Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón):* Pri eplerenóne alebo spironolaktóne v dávkach od 12,5 mg do 50 mg denne a s nízkymi dávkami inhibítora ACE:

Pri liečbe zlyhania srdca triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a kľúčovými diuretikami existuje riziko hyperkaliémie, potenciálne letálne, najmä v prípade nedodržiavania odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím podávania kombinácie sa má skontrolovať neprítomnosť hyperkaliémie a porucha funkcie obličiek.

V prvom mesiaci liečby sa odporúča pozorné sledovanie kaliémie a kreatinínémie na začiatku raz týždenne a následne každý mesiac.

*Nesteroidné antiflogistiká (vrátane vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej  $\geq 3$  g/deň):* Ak sa inhibitory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistik, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID), môže sa vyskytnúť oslabenie antihypertenzného účinku. Súbežné použitie inhibítorov ACE a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s predošlou nedostatočnou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať s opatnosťou, obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

*Súbežné použitie vyžadujúce pozornosť:*

*Antihypertenzíva a vazodilatanciá:* Súbežné používanie týchto liečiv môže zvýšiť hypotenzívny účinok perindoprilu. Súbežné používanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže ešte viac znižovať krvný tlak.

*Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká:* Súbežné používanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s inhibítormi ACE môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

*Sympatomimetiká:* Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzívny účinok inhibítorov ACE.

*Zlato:* Nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie**

### Ženy, ktoré môžu otehotnieť

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Pixorosom používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

### Gravidita

Na základe existujúcich údajov s jednotlivými zložkami, ako je opísané nižšie, je Pixoroso kontraindikované počas tehotenstva (pozri časť 4.3).

### ***Rosuvastatín***

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

### ***Perindopril***

Neexistujú presvedčivé epidemiologické údaje ohľadom rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť.

Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Pokiaľ je potvrdená gravidita, liečba inhibítormi ACE sa má okamžite prerušiť a prípadne začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia účinku inhibítorov ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky. Deti, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť starostlivo sledované pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

Na základe existujúcich údajov s jednotlivými zložkami, ako je opísané nižšie, je Pixoroso kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3).

### ***Rosuvastatín***

Obmedzené údaje z publikovaných správ naznačujú, že rosuvastatín je prítomný v materskom mlieku. U potkanov rosuvastatín prechádza do mlieka. Vzhľadom na mechanizmus účinku rosuvastatínu existuje potenciálne riziko nežiaducich reakcií u dojčiat.

### ***Perindopril***

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní perindoprilu počas dojčenia, užívanie perindoprilu sa neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri starostlivosti o novorodenca alebo predčasne narodené dieťa.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o vplyve na fertilitu po použití Pixorosa.

Nie sú známe žiadne účinky na plodnosť po použití rosuvastatínu.

Perindopril nemá žiadny vplyv na reprodukčnú výkonnosť alebo plodnosť.

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve Pixorosa na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na základe farmakodynamických vlastností rosuvastatínu nie je pravdepodobné, že bude ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Perindopril nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom, najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s iným antihypertenzívom.

V dôsledku toho môže byť u pacientov užívajúcich Pixoroso zhoršená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie pozorované pri rosuvastatíne sú vo všeobecnosti mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaní bolo menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom stiahnutých z dôvodu nežiaducich reakcií.

Bezpečnostný profil perindoprilu je v súlade s bezpečnostným profilom ACE inhibítorov: najčastejšie nežiaduce udalosti hlásené v klinických skúšaní a pozorované pri perindopriľe sú: závrat, bolesť hlavy, parastézie, vertigo, poruchy videnia, tinitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas liečby rosuvastatínom a perindoprilom alebo podané samostatne a zaradené podľa klasifikácie databázy MedDRA podľa tried orgánových systémov a pod hlavičkou frekvencie s použitím nasledujúcej 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 (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		rosuvastatín	perindopril
<b>Infekcie a nákazy</b>	rinitída		veľmi zriedkavé
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	eozinofília	-	menej časté*
	agranulocytóza alebo pancytopénia	-	veľmi zriedkavé
	leukopénia/neutropénia	-	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	trombocytopénia (pozri časť 4.4)	zriedkavé	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému	zriedkavé	-
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<i>diabetes mellitus</i> <sup>1</sup>	časté	-
	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	zriedkavé
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	menej časté *
	hyperkaliémia reverzibilná pri prerušení liečby (pozri časť 4.4)	-	menej časté *
	Hyponatriémia (pozri časť 4.4)	-	menej časté *
<b>Psychické poruchy</b>	poruchy nálady	-	menej časté
	poruchy spánku	neznáme	menej časté
	zmätenosť	-	veľmi zriedkavé
	depresia	neznáme	menej časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat	časté	časté
	bolesť hlavy	časté	časté
	parestézie	-	časté
	dysgeúzia	-	časté
	somnolencia	-	menej časté *
	synkopa	-	menej časté *
	periférna neuropatia	neznáme	-
	polyneuropatia	veľmi zriedkavé	-
	strata pamäti	veľmi zriedkavé	-
	cievna mozgová príhoda pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
myasténia gravis	neznáme	-	
<b>Poruchy oka</b>	poruchy videnia	-	časté
	očná myasténia	neznáme	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	vertigo	-	časté
	tinitus	-	časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	palpitácie	-	menej časté *
	tachykardia	-	menej časté *
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	arytmia	-	veľmi zriedkavé
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie	-	veľmi zriedkavé



	u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)		
<b>Poruchy ciev</b>	hypotenzia (a prejavy spojené s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	-	časté
	vaskulitída	-	menej časté *
	návaly tepla	-	zriedkavé
	Raynaudov fenomén	-	neznáme
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	kašeľ (pozri časť 4.4)	neznáme	časté
	dyspnoe	neznáme	časté
	bronchospazmus	-	menej časté
	eozinofilná pneumónia	-	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha	časté	časté
	zápcha	časté	časté
	hnačka	neznáme	časté
	dyspepsia	-	časté
	nauzea	časté	časté
	vracanie	-	časté
	sucho v ústach	-	menej časté
	pankreatitída	zriedkavé	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	hepatitída (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	žltáčka	veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	pruritus	menej časté	časté
	vyrážka	menej časté	časté
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	menej časté
	angioedém (pozri časť 4.4)	-	menej časté
	hyperhidróza	-	menej časté
	fotosenzitívne reakcie	-	menej časté *
	pemfigoid	-	menej časté *
	zhoršenie psoriázy	-	zriedkavé*
	multiformný erytém	-	veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	neznáme	-
	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)	neznáme	-
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	svalové kŕče	-	časté
	artralgia	veľmi zriedkavé	menej časté *
	myalgia	časté	menej časté *
	myopatia (vrátane myozitídy)	zriedkavé	-
	rabdomyolýza	zriedkavé	-
	syndróm podobný lupusu	zriedkavé	-
	ruptúra svalu	zriedkavé	-
	poškodenie šliach, niekedy komplikované ruptúrou	neznáme	-
	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia	neznáme	-
<b>Poruchy obličiek a močovej sústavy</b>	renálna insuficiencia	-	menej časté
	akútne zlyhanie obličiek	-	zriedkavé
	anúria/oligúria	-	zriedkavé
	hematúria	veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	erektilná dysfunkcia	-	menej časté
	gynekomastia	veľmi zriedkavé	-
	asténia	časté	časté
	bolesť na hrudníku	-	menej časté *

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	celkový pocit choroby	-	menej časté *
	periférny edém	-	menej časté *
	pyrexia	-	menej časté *
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšená hladina močoviny v krvi	-	menej časté *
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	menej časté *
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	-	zriedkavé
	zvýšenie hepatálnych enzýmov	-	zriedkavé
	znížená hladina hemoglobínu a znížený hematokrit (pozri časť 4.4)		veľmi zriedkavé
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného procesu</b>	pád	-	menej časté *

\* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené na základe spontánneho hlásenia

### **Ďalšie informácie súvisiace s rosuvastatínom**

Tak ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, incidencia nežiaducich účinkov je závislá od dávky.

#### **Opis vybraných nežiaducich reakcií**

**Účinky na obličky:** U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria väčšinou tubulárneho pôvodu. Pri podávaní 10 mg a 20 mg rosuvastatínu sa pozorovala v určitom časovom úseku liečby zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac u menej ako 1 % prípadov, pri podávaní 40 mg rosuvastatínu približne u 3 %. Pri podávaní 20 mg rosuvastatínu sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie z negatívneho alebo stopového nálezu na +. Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu, resp. k vymiznutiu proteinúrie. Zhodnotenie údajov z klinických skúšaní a užívania po uvedení lieku na trh doteraz neidentifikovalo príčinnú súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek. U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozoroval výskyt hematúrie a údaje z klinických skúšaní preukázali, že jej výskyt je nízky.

**Účinky na kostrové svaly:** U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svaly, akými sú napr. myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním a bez neho. U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup koncentrácie kreatínkinázy (CK); vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CK zvýšia (> 5-násobok ULN), liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.4).

**Účinky na pečeň:** Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup transamináz; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

Po podaní niektorých statínov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce účinky:

- sexuálna dysfunkcia,
- výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc, a to najmä počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

Výskyt prípadov rabdomyolýzy, závažných renálnych nežiaducich účinkov a závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hodnôt hepatálnych transamináz) je vyšší pri dávke 40 mg.

### **Ďalšie informácie súvisiace s perindoprilom**

#### **Klinické skúšania**

Počas randomizovaného obdobia skúšania EUROPA sa zbierali len závažné nežiaduce udalosti. Závažné

nežiaduce udalosti sa vyskytli len u niekoľkých pacientov: 16 (0,3 %) zo 6 122 pacientov liečených perindoprilom a 12 (0,2 %) zo 6 107 pacientov liečených placebom. U pacientov liečených perindoprilom sa u 6 pacientov pozorovala hypotenzia, u 3 pacientov angioedém a u 1 pacienta náhle zastavenie srdca. Viac pacientov bolo vyradených pre kašeľ, hypotenziu alebo inú nežiadúcnosť perindoprilu ako pri placebe, a to 6,0 % (n=366) oproti 2,1 % (n=129).

#### 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**

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o predávkovaní Pixorosom u ľudí.

#### Rosuvastatín:

##### *Príznaky a liečba*

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania rosuvastatínom. Ak dôjde k predávkovaniu, liečba je symptomatická a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nemá významný účinok.

#### Peridopril:

##### *Príznaky:*

Medzi príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, úzkosť a kašeľ.

##### *Liečba:*

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient má byť uložený do stabilizovanej polohy. Ak je k dispozícii, možno zvážiť aj liečbu infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi. Perindopril sa môže z celkového obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Liečba kardiostimulátorom je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Životné funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu sa majú nepretržite monitorovať.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká; hypolipidemiká, kombinácie, ATC kód: C10BX21.

Pixoroso je kombinácia rosuvastatínu, selektívneho a kompetitívneho inhibítora HMG-CoA reductázy a *terc*-butylamínovej soli perindoprilu, inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Jeho farmakologické vlastnosti sú odvodené od vlastností každej zo zložiek užívaných samostatne.

#### **Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky**

##### Rosuvastatín

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, enzýmu, ktorý limituje rýchlosť konverzie 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzýmu A na mevalonát, prekursora cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán na znižovanie hladiny cholesterolu.

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

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu, triacylglycerolov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri tabuľku 2). Rosuvastatín znižuje aj pomery LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

**Tabuľka 2: Od dávky závislá odpoveď u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravená priemerná percentuálna zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami)**

Dávka	n	LDL-C	Total-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

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

#### Perindopril

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín konvertujúci enzým, ACE). Konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II, ako aj spôsobuje degradáciu vazodilatačného bradykinínu na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k zníženiu angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšeniu aktivity plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľňovania renínu) a k zníženiu sekrécie aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie aj k zvýšenej aktivite cirkulujúceho a lokálneho systému kalikreín-kinín (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku inhibítorov ACE na zníženie krvného tlaku a je čiastočne zodpovedný za niektoré ich vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nevykazujú *in vitro* žiadnu inhibíciu aktivity ACE.

#### **Klinická účinnosť a bezpečnosť:**

Pixoroso nebolo skúmané z hľadiska morbidity a mortality.

#### Rosuvastatín

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

Zozbierané 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 odporúčaní Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS; 1998). Približne 80 % pacientov užívajúcich 10 mg rosuvastatínu dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané EAS.

V rozsiahlom skúšaní so 435 pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej dávky. Všetky dávky vykazovali priaznivý vplyv na parameter lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titrovaní na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v odporúčaníach EAS.

V rámci titrovania vhodnej dávky lieku v otvorenom skúšaní sa hodnotila odpoveď 42 pacientov s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie na rosuvastatín v dávkach 20 - 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22 %.

V klinických skúšaníach, do ktorých bol zaradený limitovaný počet pacientov, sa preukázalo, že rosuvastatín má v kombinácii s fenofibrátom aditívny účinok na znižovanie hladiny triacylglycerolov a v kombinácii s niacinom na zvyšovanie hladiny HDL-C (pozri časť 4.4).

V multicentrovom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (METEOR) bolo 984 pacientov vo veku od 45 do 70 rokov s nízkym rizikom ischemickej choroby srdca (definovanom ako Framinghamovo riziko <10% počas viac ako 10 rokov), s priemernou hodnotou LDL-cholesterolu 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 signifikantne spomalil progresiu aterosklerotického procesu zisteného pomocou CIMT na 12 miestach karotídy, a to o -0,0145 mm/rok [95% IS -0,0196 až -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, ktorá sa zúčastnila klinického skúšania METEOR, je z hľadiska ischemickej choroby srdca nízko riziková a nepredstavuje cieľovú populáciu liečby rosuvastatínom v dávke 40 mg. Dávka 40 mg sa má podávať len pacientom so závažnou hypercholesterolémiou s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (pozri časť 4.2).

Zdôvodnenie použitia statínov v primárnej prevencii: Intervenčné skúšanie s rosuvastatínom (JUPITER), posudzovalo vplyv rosuvastatínu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych udalostí 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 skupine s rosuvastatínom v porovnaní so skupinou s placebom.

V *post-hoc* analýze vysoko rizikovej podskupiny osôb s východiskovým Framinghamovým rizikovým skóre  $> 20$  % (1 558 osôb) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, cievnej 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 *post-hoc* analýze vysoko rizikovej podskupiny osôb (celkovo 9 302 osôb) s východiskovým SCORE rizikom  $\geq 5$  % (extrapolovaným, aby boli zahrnutí pacienti nad 65 rokov) došlo k významnému zníženiu kombinovaného cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, cievnej 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 nežiaducich účinkov liečbu 6,6 % osôb liečených rosuvastatínom a 6,2 % osôb liečených placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby boli: myalgia (0,3 % rosuvastatín, 0,2 % placebo), bolesť brucha (0,03 % rosuvastatín, 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatín, 0,03 % placebo). Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli s vyššou alebo rovnakou frekvenciou ako po podaní placeba, boli infekcie močových ciest (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).

### Perindopril

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej. Spôsobuje zníženie systolického a diastolického tlaku krvi v polohe ležmo aj v stoji.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. V dôsledku toho sa zvyšuje periférny prietok krvi, bez vplyvu na srdcovú frekvenciu.

Renálny prietok krvi sa spravidla zvyšuje, zatiaľ čo rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinami po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinky v čase minimálnej účinnosti (through) dosahujú približne 87 - 100 % v čase maximálnej účinnosti.

K zníženiu krvného tlaku dochádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia dosiahne do jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyaxie.

Prerušenie liečby nevedie k rebound efektu.

Perindopril znižuje hypertrofiu ľavej komory.

U človeka sa potvrdilo, že perindopril vykazuje vazodilatačné vlastnosti. Zlepšuje elasticitu veľkých tepien a znižuje pomer média:lumen malých tepien.

Doplnková liečba tiazidovým diuretikom vyvoláva synergiu aditívneho typu. Kombinácia inhibítora ACE a tiazidu tiež znižuje riziko hypokaliémie vyvolanej diuretickou liečbou.

#### *Údaje z klinických skúšaní o duálnej blokáde 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.

Inhibítory 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 testovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi 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.

#### Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje s Pixorosom u detí.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pixorosom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v oblasti prevencie kardiovaskulárnych príhod a liečby dyslipidémie a hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Súvisiace s rosuvastatínom

#### *Absorpcia*

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

#### *Distribúcia*

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

### *Biotransformácia*

Rosuvastatín sa čiastočne metabolizuje (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov naznačujú, že rosuvastatín je slabým substrátom metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450. Hlavným zúčastneným izoenzýmom je CYP2C9, 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. Inhibíciu HMG-CoA-reduktázy v cirkulácii možno z viac ako 90 % vysvetliť aktivitou rosuvastatínu.

### *Eliminácia*

Približne 90 % 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 20 hodín. Eliminačný polčas sa so zvyšujúcimi dávkami nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klirensu je približne 50 l/h (variačný koeficient 21,7 %). Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, do vychytávania rosuvastatínu pečňou je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečňou.

### *Linearita*

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

### *Vek a pohlavie*

Farmakokinetika rosuvastatínu u dospelých nie je klinicky relevantne ovplyvnená vekom ani pohlavím.

### *Rasa*

Farmakokinetické štúdie preukázali približne dvojnásobné zvýšenie priemernej hodnoty AUC a  $C_{max}$  u pacientov ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejci) v porovnaní s bielou rasou. U Indov sa vyskytlo približne 1,3-násobné zvýšenie priemernej hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi bielou 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 (klirens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistil 3-násobný vzostup plazmatických koncentrácií a 9-násobný vzostup koncentrácie N-demetylovaného metabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií 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 dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. S pacientmi s Childovým-Pughovým skóre vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

### *Genetický polymorfizmus*

Do distribúcie inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, sú zahrnuté 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 sú spojené s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Táto špecifická genotypizácia nie je súčasťou klinickej praxe, ale pacientom, o ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmu, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

### Súvisiace s perindoprilom

#### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

#### *Biotransformácia*

Perindopril je prekursor. 27 % podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit, perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu vytvára perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, *terc*-butylamóniová soľ perindoprilu sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

#### *Linearita*

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

#### *Distribúcia*

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na enzým konvertujúci angiotenzín, ale je závislá od koncentrácie.

#### *Eliminácia*

Perindoprilát sa vylučuje močom a terminálny polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

#### *Starší pacienti*

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu). Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

#### *Pacienti s cirhózou*

Kinetika perindoprilu je zmenená u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

S Pixorosom neboli vykonané žiadne predklinické skúšania.

### Súvisiace s rosuvastatínom

Predklinické údaje o rosuvastatíne získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy účinku na hERG neboli vykonané. Nežiaduce účinky, ktoré sa nepozorovali v klinických skúšaniach, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii, boli nasledovné: v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pravdepodobne v dôsledku farmakologického účinku rosuvastatínu pozorovali histopatologické zmeny pečene u myší, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na žlčník u psov, avšak nie u opíc. Okrem toho sa pozoroval toxický účinok na semenníky u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita bola pozorovaná u potkanov, ako zníženie počtu vrhov, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia pri dávkach toxických pre matku, ak bola systémová expozícia niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutической expozície.



## Súvisiace s perindoprilom

### *Chronická toxicita*

V štúdiách chronickej toxicity po perorálnom podaní (na potkanoch a opiciach) je cieľovým orgánom oblička s reverzibilným poškodením.

### *Reprodukčná toxikológia a vplyv na fertilitu*

Reprodukčné toxikologické štúdie (potkany, myši, králiky a opice) nepreukázali embryotoxicitu ani teratogenitu. Preukázalo sa však, že skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, je vyvolanie nežiaducich účinkov na neskorý vývin plodu, čo viedlo k smrti plodu a vrodeným chybám u hlodavcov a králikov: pozorovali sa renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Plodnosť nebola ovplyvnená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

### *Karcinogenita, mutagenita*

V štúdiách *in vitro* ani *in vivo* nebola pozorovaná mutagenita. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná žiadna karcinogenita.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
krospovidón (typ A)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
stearát horečnatý (E470b)

#### Filmový obal:

- Pixoroso 10 mg/4 mg filmom obalené tablety  
polyvinylalkohol  
makrogol (3350)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec
- Pixoroso 10 mg/8 mg filmom obalené tablety  
polyvinylalkohol  
makrogol (3350)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)
- Pixoroso 20 mg/4 mg filmom obalené tablety  
polyvinylalkohol  
makrogol (3350)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)
- Pixoroso 20 mg/8 mg filmom obalené tablety  
polyvinylalkohol  
makrogol (3350)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **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**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Pixoroso 10 mg/4 mg filmom obalené tablety: 58/0256/25-S  
Pixoroso 10 mg/8 mg filmom obalené tablety: 58/0257/25-S  
Pixoroso 20 mg/4 mg filmom obalené tablety: 58/0258/25-S  
Pixoroso 20 mg/8 mg filmom obalené tablety: 58/0259/25-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).