

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosamera, 10 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane
Rosamera, 10 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Rosamera, 10 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Rosamera, 20 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane
Rosamera, 20 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Rosamera, 20 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rosamera, 10 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (co odpowiada 10,395 mg rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (co odpowiada 6,934 mg amlodypiny bezyłanu) i 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) (co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu).

Rosamera, 10 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (co odpowiada 10,395 mg rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (co odpowiada 6,934 mg amlodypiny bezyłanu) i 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) (co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu).

Rosamera, 10 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (co odpowiada 10,395 mg rozuwastatyny wapniowej), 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (co odpowiada 13,870 mg amlodypiny bezyłanu) i 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) (co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu).

Rosamera, 20 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (co odpowiada 20,79 mg rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (co odpowiada 6,934 mg amlodypiny bezyłanu) i 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) (co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu).

Rosamera, 20 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (co odpowiada 20,79 mg rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (co odpowiada 6,934 mg amlodypiny bezyłanu) i 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) (co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu).

Rosamera, 20 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (co odpowiada 20,79 mg rozuwastatyny wapniowej), 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezyłanu) i 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) (co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

10 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Różowawe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym oznaczeniem „PAR1” po jednej stronie tabletki (średnica tabletki: około 8,5 mm).

10 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Jasnoróżowawo-brązowe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym oznaczeniem „PAR2” po jednej stronie tabletki (średnica tabletki: około 8,5 mm).

10 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Żółtawo-brązowe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym oznaczeniem „PAR3” po jednej stronie tabletki (średnica tabletki: około 11 mm).

20 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Jasnopomarańczowo-różowe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym oznaczeniem „PAR4” po jednej stronie tabletki (średnica tabletki: około 11 mm).

20 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Jasnożółte, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym oznaczeniem „PAR5” po jednej stronie tabletki (średnica tabletki: około 11 mm).

20 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Białe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym oznaczeniem „PAR6” po jednej stronie tabletki (średnica tabletki: około 11 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rosamera jest wskazany jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę stanu klinicznego podczas leczenia skojarzonego rozuwastatyną, peryndoprylem i amlodypiną (przyjmowanymi oddzielnie jako rozuwastatyna i produkt zawierający peryndopryl i amlodypinę) podawanymi w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, w terapii nadciśnienia tętniczego i równocześnie występującego któregośkolwiek z następujących stanów:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) - jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające,
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna - jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rosamera to jedna tabletka na dobę, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Przed zmianą leczenia na terapię produktem leczniczym Rosamera, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Rosamera należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu powinno być dostosowane do wieku, masy ciała i płci. Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć po sprawdzeniu wpływu na czynność nerek oraz ciśnienie krwi.

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Produkt leczniczy Rosamera nie jest odpowiedni do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 i <60 ml/min). U tych pacjentów zaleca się indywidualne dostosowywanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min.

Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia uwzględnia częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Zaburzenia czynności wątroby

Leczenie jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Rosamera jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Childa-Pugha. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Childa-Pugha obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

Rasa

W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę u pacjentów pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Polimorfizm genetyczny

Znane są szczególne rodzaje polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występuje tego rodzaju polimorfizm zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Terapia skojarzona

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomiolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteazy, w tym połączeniem rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W

sytuacjach, gdy stosowanie tych leków jednocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z dostosowania dawkowania rozuwastatyny i terapii równoległej (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Rosamera u dzieci i młodzieży, ponieważ jego skuteczność i tolerancja nie zostały ustalone w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne inhibitory ACE, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby. Czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśniona, utrzymująca się podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy oraz każde podwyższenie aktywności aminotransferaz przekraczające 3-krotnie górną granicę normy (GGN).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Miopatia.
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie połączenie sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne leczenie cyklosporyną.
- Ciąża i karmienie piersią.
- Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym nieużywających skutecznych metod zapobiegania ciąży.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego), związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Jednoczesne stosowanie produktu Rosamera z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzoną czynnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rosamera wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrej fazy zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa

W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (ciężkiego lub nieciężkiego) podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści i ryzyka, przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym i jest bardziej

prawdopodobne u pacjentów z niedoborem płynów, np. w wyniku leczenia moczopędnego, stosowania diety o ograniczonej ilości soli, poddania dializoterapii, u pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty, a także u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest największe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, o której świadczy stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z grupy większego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia rozpoczynanie leczenia i zwiększanie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na wznak oraz, w razie konieczności, podać 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego leczenia, które zazwyczaj przebiega bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których występuje prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, podanie peryndoprylu może spowodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego.

Działanie to zgodne z przewidywaniami i zazwyczaj nie wymaga przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie stanie się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia peryndoprylem.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, np. w wyniku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), dawkę początkową peryndoprylu należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2), a następnie od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dodatkowego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki leczonych inhibitorami ACE obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia. Zmiany te mogą występować szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko znacznego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, z zastosowaniem małych dawek i ostrożnym zwiększaniem dawki. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do powstania wymienionych powikłań, w pierwszych tygodniach leczenia peryndoprylem należy je odstawić i kontrolować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez wyraźnych oznak wcześniejszej choroby naczyniowej nerek, występowało zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwykle nieznaczne i przemijające, szczególnie często w przypadku jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leku moczopędnego. Występowanie tych zmian jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie podlega dializie.

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

Neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były zgłaszane u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko.

Peryndopryl należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z kolagenozami naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopuryinol lub prokainamid albo jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, szczególnie w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, w nielicznych przypadkach oporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Taka reakcja może wystąpić w każdym momencie leczenia.

W takich przypadkach należy natychmiast odstawić peryndopryl, a pacjenta poddać obserwacji, aż do całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się do twarzy i warg, objawy mijają zwykle bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe są pomocne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. Gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, powodując niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Może ono obejmować podawanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorami ACE, mogą należeć do grupy dużego ryzyka wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit występował rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, lub bez nich); w niektórych przypadkach nie zaobserwowano uprzedniego obrzęku naczynioruchowego twarzy, a stężenie C-1-esterazy pozostawało w normie. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów takie reakcje nie występowały, jeśli inhibitory ACE były okresowo odstawiane, ale pojawiały się po nieumyślnej ekspozycji na działanie tych leków.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

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

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializoterapii z użyciem błon wysokoprzepływowych i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania peryndoprylu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pogorszeniem czynności nerek, w wieku >70 lat, pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami współistniejącymi, w szczególności odwodnieniem, ostrą dekompenzacją serca, kwasica metaboliczną i u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjentów przyjmujących inne leki powiązane ze wzrostem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem, a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny), może wystąpić hiperkaliemia. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasem zakończone zgonem arytmie. Leki moczopędne oszczędzające potas, antagonistów receptora angiotensyny i wymienione powyżej leki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Ciąża i karmienie piersią

Produkt leczniczy Rosamera jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią ze względu na zawartość rozuwastatyny (patrz punkty 4.3 i 4.8). Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży,

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

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Kaszel jest zwykle nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Podczas diagnostyki różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany przez stosowanie inhibitora ACE.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w czasie stosowania niektórych statyn, zwłaszcza w czasie długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc należy przerwać leczenie statynami.

Zaburzenia czynności wątroby

Tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, rozuwastatyna powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę rozuwastatyny, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa przy stosowaniu dawki 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną, należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej.

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby oraz (czasami) zgonu. Mechanizm tej reakcji nie został jeszcze zbadany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczk lub u których doszło do znaczącego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz należy tych pacjentów uważnie monitorować.

Pacjenci z cukrzycą

Niektóre wyniki badań sugerują, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą spowodować hiperglikemię w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Jednakże ryzyko to jest mniejsze niż korzyści dla układu naczyniowego wynikające ze stosowania statyn, więc nie powinno być ono powodem zaprzestania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo wynosi 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni pozostawać zarówno pod kontrolą kliniczną, jak i biochemiczną, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER raportowana całkowita częstość występowania cukrzycy wynosiła 2,8% w grupie przyjmującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie z placebo, głównie wśród pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo pomiędzy 5,6 do 6,9 mmol/l.

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy uważnie monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca podawania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u pacjentów pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z rasą białą (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z większą częstością występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub otrzymujących znieczulenie produktami, które powodują niedociśnienie, peryndopryl może blokować tworzenie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na dzień przed zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyną jest powyższy mechanizm, można je wyrównać przez zwiększenie objętości płynów.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, zwłaszcza dawkami >20 mg, obserwowano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. występowanie bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdomyolizy. Bardzo rzadko obserwowano występowanie rhabdomyolizy w czasie jednoczesnego podawania ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA. Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakokinetycznych (patrz punkt 4.5), dlatego też należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego ich stosowania. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rhabdomyolizy związanej z rozuwastatyną, zgłaszana po wprowadzeniu leku do obrotu, była większa u pacjentów przyjmujących dawkę 40 mg.

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

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną

Tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, rozuwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rhabdomyolizy. Do czynników tych zalicza się:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym,
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek >70 lat,

- sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie fibratów.

U tej grupy pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści wynikające z takiego leczenia, a w czasie leczenia zaleca się kliniczną obserwację pacjenta. Jeżeli wyjściowa aktywność kinazy kreatynowej jest znacznie zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub kurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $\text{CK} \leq 5 \times \text{GGN}$), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod uważną kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej nie jest konieczna. Podczas przyjmowania statyn lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny, bardzo rzadko zgłaszano występowanie immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM, ang. immune-mediated necrotising myopathy). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

Dane z badań klinicznych u małej grupy pacjentów nie zawierają dowodów na istnienie zwiększonego wpływu rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe, jeśli była ona stosowana równocześnie z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA i pochodnymi kwasu fibrynowego w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwwrzędiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii.

Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i rozuwastatyny. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem fibratów lub niacyny z rozuwastatyną. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg oraz fibratu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu leczniczego Rosamera nie należy stosować jednocześnie z ogólnie działającymi postaciami kwasu fusydowego lub w ciągu 7 dni po zaprzestaniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest uznane za konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rhabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) u pacjentów przyjmujących skojarzenie kwasu fusydowego i statyny (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjenta, aby w razie wystąpienia osłabienia mięśni, bólu lub wrażliwości mięśni natychmiast skontaktował się z lekarzem. Leczenie statynami można wznowić po 7 dniach od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych przypadkach, gdy przedłużone stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest konieczne, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, zasadność jednoczesnego podawania rozuwastatyny z kwasem fusydowym należy rozważyć tylko w indywidualnych przypadkach z zastosowaniem uważnej kontroli medycznej pacjenta.

Nie należy stosować rozuwastatyny, jeśli u pacjenta występują objawy mogące świadczyć o ostrej, ciężkiej miopatii, lub w sytuacji sprzyjającej niewydolności nerek wtórnej do rhabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawek).

Inhibitory proteazy

Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężenia lipidów wskutek stosowania rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z inhibitorami proteazy nie jest zalecane, o ile dawka rozuwastatyny nie zostanie dostosowana (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Lit

Zasadniczo nie zaleca się leczenia skojarzonego litem i peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

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

Zasadniczo nie zaleca się skojarzonego stosowania litu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system)

Istnieją dowody na to, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, ang. ACE, Angiotensin Converting Enzyme), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania RAAS poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

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

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z rozuwastatyną

Wpływ jednocześnie stosowanych leków na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportowych: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 oraz dla transportera wypływu odkomórkowego BCRP. Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z lekami, które są inhibitorami tych białek transportowych może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększenie ryzyka rozwoju miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

Cyklosporyna: Podczas leczenia skojarzonego rozuwastatyną i cyklosporyną, wartość AUC dla rozuwastatyny była około 7-krotnie większa niż obserwowana u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących cyklosporynę jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

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

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny $C_{\max}$ oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA i gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów i rozuwastatyny w dawce 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg.

Ezetymib: Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC dla rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Jednak nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem w kontekście występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny o 20% i stężenia $C_{\max}$ rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Enzymy układu cytochromu P450: Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. Z tego względu nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) i ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor może powodować niewydolność nerek i wpływać na wydalanie rozuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko kumulacji rozuwastatyny. W niektórych przypadkach jednoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej i rhabdmiolizy. Podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru i rozuwastatyny zaleca się kontrolowanie czynności nerek i aktywności kinazy kreatynowej.

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

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

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

2-krotny lub większy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + Woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotne ↑
Cyklosporyna 75 mg BID do 200 mg BID, przez 6 miesięcy	10 mg OD, przez 10 dni	7,1-krotne ↑
Darolutamid 600 mg BID, przez 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2-krotne ↑
Regorafenib 160 mg, OD, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne ↑
Atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg OD, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotne ↑
Roksadustat 200 mg co drugi dzień	10 mg, dawka pojedyncza	2,9-krotne ↑
Welpataswir 100 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne ↑
Ombitaswir 25 mg / parytaprewir 150 mg / Rytonawir 100 mg OD/ dazabuwir 400 mg BID, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotne ↑
Teryflunomid	Brak danych	2,5-krotne ↑
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg OD, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne ↑
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg OD, przez 7 dni	5 mg OD, przez 7 dni	2,2-krotne ↑
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg BID, przez 17 dni	20 mg OD, przez 7 dni	2,1-krotne ↑
Kampatynib 400 mg BID	10 mg, dawka pojedyncza	2,1-krotne ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne ↑
Tafamidis 61 mg BID w dniu 1 i 2, następnie OD w dniach od 3 do 9	10 mg, dawka pojedyncza	2,0-krotne ↑
Fostamatinib 100 mg dwa razy na dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2,0-krotne ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotne ↑
Gemfibrozyl 600 mg BID, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotne ↑
Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Eltrombopag 75 mg OD, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotne ↑
Darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg BID, przez 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotne ↑
Typranawir 500 mg / rytonawir 200 mg BID, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑
Dronedaron 400 mg BID	Niedostępny	1,4-krotne ↑
Itrakonazol 200 mg OD, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑ **
Ezetymib 10 mg OD, przez 14 dni	10 mg, OD, przez 14 dni	1,2-krotne ↑**
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg QID, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, przez 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓

*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny.
Zwiększenie zostało oznaczone symbolem “↑”, a zmniejszenie – symbolem “↓”.
**Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję
AUC = pole pod krzywą; OD = raz/dobę; BID = dwa razy/dobę; TID = trzy razy/dobę; QID = cztery razy/dobę

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

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane leki

Antagoniści witaminy K: Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR, ang. International Normalised Ratio). Zmniejszenie dawki rozuwastatyny lub zaprzestanie jej podawania może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować wartość INR.

Doustne środki antykoncepcyjne/hormonalna terapia zastępcza: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie AUC etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Należy to uwzględnić podczas wybierania dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i hormonalnej terapii zastępczej, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania, jak podczas jednoczesnego stosowania ze środkami antykoncepcyjnymi. Jednakże leki te były stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne produkty lecznicze

Digoksyna: Na podstawie przeprowadzonych odpowiednich badań dotyczących interakcji można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną.

Kwas fusydowy: Nie prowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydowym. Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) może się zwiększać podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego o działaniu ogólnym i statyn. Mechanizm tej interakcji nie jest jeszcze znany (czy jest to interakcja farmakokinetyczna czy farmakodynamiczna, czy obie). Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki zakończone zgonem) u pacjentów przyjmujących takie skojarzenie leków. U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego o ogólnym działaniu jest konieczne, należy przerwać leczenie rozuwastatyną na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

Związane z peryndoprylem

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

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkalemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus oraz trimetoprym. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkalemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren: U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkalemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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

Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren: U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkalemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II: W literaturze opisywano, że u pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkalemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego leku działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójną blokadę (np. przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) należy

ograniczyć do indywidualnie określonych przypadków, z uważnym kontrolowaniem czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna: Ryzyko zwiększenia częstości działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol): U pacjentów jednocześnie przyjmujących kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) może występować zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid, itp.), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas: Mimo, że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem, zwłaszcza ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne), może wystąpić hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem). Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając peryndopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, leczenie skojarzone peryndoprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz poniżej.

Lit: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie peryndoprylu i litu. Jeśli jednoczesne stosowanie okazuje się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące): Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi i zwiększać ryzyko hipoglikemii.

Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Baklofen: Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego, jeśli konieczne.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu: U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u pacjentów z niedoborem objętości płynów i (lub) soli, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny, zwiększając objętość płynów lub spożycie soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

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

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, leczonych lekami moczopędnymi, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki i, jeśli jest to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton): Eplerenon lub spironolakton w dawce od 12,5 mg do 50 mg na dobę, z małą dawką inhibitora ACE:

U pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, otrzymujących wcześniej inhibitory ACE i diuretyki pętlowe, istnieje ryzyko hiperkalemii, potencjalnie śmiertelnej, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkalemia i zaburzenia czynności nerek.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie co miesiąc.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie leków należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i mieć na uwadze kontrolę czynności nerek po wdrożeniu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym okresie.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne: Jednoczesne podawanie tych leków może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna): U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające: Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych jednocześnie z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki: Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Złoto: U pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, rzadko występowały reakcje podobne do objawów po podaniu azotanów (zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Cyklosporyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Związane z amlodypiną

Wpływ innych leków na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogło powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne niniejszej zmiany może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dzierawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Dantrolen (we wlewie): U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne leki

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia tętniczego sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR): Inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna: Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny ani warfaryny.

Dzieci i młodzież: Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Rosamera jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią.

Ciąża

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego biosyntezy są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Wyniki badań na zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli dalsze podawanie inhibitorów ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży.

Po potwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować leczenie alternatywne.

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

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek amlodypiny (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny w czasie ciąży jest zalecane tylko wtedy, gdy nie ma możliwości zastosowania innego leku o lepszym profilu bezpieczeństwa oraz, gdy choroba stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Rosamera jest przeciwwskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

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

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Zaleca się podawanie innych leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Decyzję dotyczącą kontynuacji/zaprzestania karmienia piersią lub kontynuacji/zaprzestania stosowania amlodypiny należy podjąć po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści stosowania amlodypiny u matki.

Płodność

Brak znanego wpływu na płodność po zastosowaniu rozuwastatyny.

Nie stwierdzono wpływu peryndoprylu na zdolności rozrodcze lub płodność.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rosamera może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W rezultacie zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy w okresie przyjmowania produktu leczniczego.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE:

Najczęściej zgłaszane w badaniach klinicznych i obserwowane podczas stosowania peryndoprylu działania niepożądane to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcia, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

b. Tabela zestawienia działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były obserwowane w czasie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu peryndoprylu, rozuwastatyny i amlodypiny do obrotu, według następującej częstości występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		rozuwastatyna	peryndopryl	amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza lub pancytopenia	-	Bardzo rzadko	-
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia/neutropenia	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	-
	Małopłytkowość	Rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ¹	Często	-	-
	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*	-
	Hiperglikemia	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Nieznana	Niezbyt często	-
	Bezsenna	-	-	Niezbyt często
	Depresja	Nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często
	Dezorientacja	-	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często	Często

	Parestezja	-	Często	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często	-
	Senność	-	Niezbyt często*	Często
	Omdlenie	-	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Polineuropatia	Bardzo rzadko	-	-
	Utrata pamięci	Bardzo rzadko	-	-
	Neuropatia obwodowa	Nieznana	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)	Nieznana	-	-
	Drżenie	-	-	Niezbyt często
	Niedoczulica	-	-	Niezbyt często
	Wzmoczone napięcie (hipertonia)	-	-	Bardzo rzadko
	Miastenia	Nieznana	-	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Często	Często
	Miastenia oczna	Nieznana	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	-	Często	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Niezbyt często*	Często
	Tachykardia	-	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	-	Często	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Niezbyt często*	Bardzo rzadko
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	-
	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy i szyi)	-	Rzadko	Często

	Objaw Raynauda	-	Nieznana	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Nieznana	Często	Niezbyt często
	Duszność	Nieznana	Często	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	Często	Często
	Zaparcia	Często	Często	-
	Biegunka	Nieznana	Często	-
	Zaburzenia smaku	-	Często	Niezbyt często
	Niestrawność	-	Często	Często
	Nudności	Często	Często	Często
	Wymioty	-	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)	-	-	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	-	Bardzo rzadko
	Rozrost dziąseł	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	Rzadko	-	Bardzo rzadko*
	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Żółtaczka	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Niezbyt często*	Bardzo rzadko
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko*	-
	Nadmierna potliwość	-	Niezbyt	Niezbyt

			często	często
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	Nieznana	-	Bardzo rzadko
	Łysienie	-	-	Niezbyt często
	Plamica	-	-	Niezbyt często
	Przebarwienia skóry	-	-	Niezbyt często
	Wysypka (osutka)	-	-	Niezbyt często
	Zapalenie skóry złuszczące	-	-	Bardzo rzadko
	Obrzęk Quinckego	-	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	-	Nieznana
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	-	Często	Często
	Ból stawów	Bardzo rzadko	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Ból mięśni	Często	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	Rzadko	-	-
	Rabdomioliza	Rzadko	-	-
	Zaburzenia ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna	Nieznana	-	-
	Zerwanie mięśnia	Rzadko	-	-
	Zespół toczniopodobny	Rzadko	-	-
	Immunozależna miopatia martwicza	Nieznana	-	-
	Obrzęk kostek	-	-	Często
	Ból pleców	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często	-
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko	-
	Krwiomocz	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenia oddawania moczu	-	-	Niezbyt często
	Oddawanie moczu w nocy	-	-	Niezbyt często
	Częstsze oddawanie moczu	-	-	Niezbyt często
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	-	Niezbyt często	Niezbyt często

	Ginekomastia	Bardzo rzadko	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Często	-
	Zmęczenie	-	-	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Ból	-	-	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często*	-
	Gorączka	-	Niezbyt często*	-
	Obrzęk	Nieznana	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko	-
	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	-	-	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*	-

¹Częstość występowania będzie zależała od występowania czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

*W większości przypadków odpowiadające cholestazie

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

Dodatkowe informacje związane z rozuwastatyną

Wpływ na czynność nerek: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. U $< 1\%$ pacjentów podczas leczenia dawkami 10 mg lub 20 mg i u 3% pacjentów podczas leczenia dawką 40 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej w teście paskowym. Podczas leczenia dawką 20 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „+” w teście paskowym nieznacznie częściej. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub przemija samoistnie podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie krwimoczu, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że częstość jego występowania jest mała.

Działanie na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach > 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenia mięśni) oraz rzadko rhabdmiolizy z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej ($>5 \times \text{GGN}$) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Wpływ na czynność wątroby: U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Poniższe działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania niektórych statyn:

- Zaburzenia funkcji seksualnych
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania rhabdmiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i wątroby (obejmujące głównie zwiększoną aktywność aminotransferaz) jest większa przy stosowaniu dawki 40 mg.

Dzieci i młodzież

Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej $>10 \times \text{GGN}$ i objawy ze strony mięśni występujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami, profil bezpieczeństwa rozuwastatyny u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym obniżeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogenny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Nie ma ustalonego sposobu postępowania w razie przedawkowania. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i jeśli jest to konieczne zastosować leczenie podtrzymujące.

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego produktu(ów) przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodnoelektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych. W razie wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej.

Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz: punkt 5.2). Mało prawdopodobne jest, aby hemodializa była skuteczna w przypadku rozuwastatyny i amlodypiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA, inne leki złożone; kod ATC: C10BX14.

Produkt leczniczy Rosamera jest skojarzeniem soli tert-butyloaminowej peryndoprylu (inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę), amlodypiny (antagonista wapnia) oraz rozuwastatyny (wybiórczy i kompetencyjny inhibitor reduktazy HMG-CoA). Właściwości farmakologiczne produktu leczniczego złożonego pochodzą od właściwości poszczególnych składników.

Mechanizm działania

Związany z rozuwastatyną

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

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

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania sodu i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu).

Działanie hipotensyjne peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego poprzez:

- działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload);
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następne (afterload).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego;
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie.

Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie.

Związany z amlodypiną

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych z grupy dihydropirydyny (bloker kanału wolnego lub antagonistą jonów wapnia) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do mięśni gładkich serca i naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozluźniającym mięśnie gładkie naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Związane z peryndoprylem

Peryndopryl wykazuje działanie we wszystkich stopniach nadciśnienia: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po jednej dawce jest największe po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 24 godziny. Po 24 godzinach znaczna część aktywności enzymu konwertującego, około 80%, jest nadal zablokowana.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągnięta jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie powoduje nadciśnienia „z odbicia”.

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca. Jeśli istnieje potrzeba, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego efektu synergicznego.

Połączenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) sercowo-naczyniowe w zakresie wyników leczenia oraz śmiertelności, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych

leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Związane z amlodypiną

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny wynika z bezpośredniego działania zwiotczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia dławicy piersiowej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale warunkują go następujące dwa działania:

- 1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, co zmniejsza całkowity opór obwodowy (afterload), który musi być pokonany przez serce. Ponieważ utrzymuje się stała częstotliwość pracy serca, to zmniejszenie siły skurczu serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.
- 2) Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych. Rozszerzenie naczyń zwiększa dopływ tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów z napadem dławicy typu Prinzmetala.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia o 1 mm odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicowych, jak i zużycie glicerolu triazotanu.

Amlodypina nie powoduje niepożądanych działań metabolicznych ani zmian stężenia lipidów w osoczu i można ją stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną.

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów, o nazwie CAMELOT (ang. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Przez 2 lata, wśród uczestników badania 663 osoby otrzymywały amlodypinę w dawce 5–10 mg, 673 osoby otrzymywały enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 osób otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i kwas acetylosalicylowy. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny związane było z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych zdarzeń klinicznych w badaniu CAMELOT					
Zdarzenie	<u>Zdarzenia sercowo-naczyniowe, liczba przypadków (%)</u>			<u>Amlodipine vs. Placebo</u>	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% przedział	Wartość <i>P</i>

				ufności)	
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Poszczególne składowe</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Skróty: TIA - przemijający napad niedokrwienności; NA – nie dotyczy					

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone w kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadziła do pogorszenia stanu klinicznego chorych, określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych. W badaniu z placebo w grupie kontrolnej (PRAISE), zaprojektowanym do oceny zastosowania u chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA digoksyny, leków moczopędnych i inhibitorów ACE wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka śmiertelności ani łącznie śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu kontynuacyjnym, z placebo w grupie kontrolnej (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez klinicznych objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną ilością zgłoszeń dotyczących wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Randomizowane badanie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby w celu porównania nowych terapii: amlodypina 2,5-10 mg/dobę (bloker kanału wapniowego) lub lizynopryl 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE), jako leczenie pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym - chlortalidon w dawce 12,5-25 mg/dobę, u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym: zawał mięśnia serca lub udar w wywiadzie w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania lub udokumentowana miażdżyc naczyń (ogółem 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), HDL-C<35mg/dl

(11,6%), przerost lewej komory mięśnia serca potwierdzony w badaniu EKG lub ECHO (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym były zakończone zgonem przypadki choroby wieńcowej lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon: RR 0,98 95% CI (0,90-1,70) $p=0,65$. Dla drugorzędownych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Niemniej jednak, nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności, biorąc pod uwagę wszystkie przyczyny zgonu, u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Związane z rozuwastatyną

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Związane z rozuwastatyną

Wchłanianie

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce tworzenia cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.

Metabolizm

Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (około 10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami są N-demetylowane i laktonowe pochodne. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, a metabolity w postaci laktonów uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HMG-CoA.

Eliminacja

Około 90% rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik zmienności 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - transporter błonowy w błonie komórek wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniiowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Wiek i płeć

U dorosłych pacjentów nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności właściwości farmakokinetycznych rozuwastatyny od wieku i płci. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna lub mniejsza niż obserwowana u dorosłych ochotników (patrz poniżej „Dzieci i młodzież”).

Rasa

Badania farmakokinetyki wykazały około 2-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} u pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu oraz Korei) w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej; u Hindusów obserwowano około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} . Badania farmakokinetyczne u populacji pacjentów rasy kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanych metabolitów w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Childa-Pugha. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy 8 i 9 punktów w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą

liczbę punktów w skali Childa-Pugha. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

Polimorfizm genetyczny

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Takie konkretne genotypowanie nie jest wykonywane w praktyce klinicznej, lecz u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego typu polimorfizmy, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Związane z peryndoprylem

Wchłanianie

Po doustnym podaniu peryndoprylu jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień wiązania peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, jednak jest zależny od stężenia.

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu wchłania się do krwioobiegu w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl tworzy 5 metabolitów, wszystkie są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ przyjmowanie posiłków zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a więc biodostępność, peryndopryl z tert-butyloaminą należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Eliminacja

Peryndoprylat jest usuwany z moczem, a końcowy okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, co skutkuje uzyskaniem stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Liniowość lub nielineowość

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością serca lub nerek eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od stopnia niewydolności (klirens kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości kinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka osocza.

Metabolizm

Amlodypina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. 10% leku w postaci niezmienionej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji amlodypiny wynosi 35-50 godzin i jest spójny z dawkowaniem raz na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%.

Pacjenci w podeszłym wieku

Maksymalne stężenie amlodypiny w surowicy występuje u osób w podeszłym wieku po takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku (AUC) w czasie i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i rozuwastatyny powodowało nieznaczne obniżenie maksymalnych stężeń peryndoprylu i jego czynnego metabolitu peryndoprylatu o około 10%, co nie wpływało na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania skojarzenia peryndoprylu i rozuwastatyny.

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i amlodypiny powodowało nieznaczne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny o 16%, co nie wpływało na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania skojarzenia rozuwastatyny i amlodypiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z rozuwastatyną

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego rozuwastatyny, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzane u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej, to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu ze zmianami w pęcherzyku żółciowym u psów; zmiany te nie

występowały u małp. Dodatkowo po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkadzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

Związane z peryndoprylem

Podczas badań przewlekłej toksyczności po podaniu doustnym (u szczurów i małp) organem docelowym była nerka, wykazując cechy odwracalnego uszkodzenia.

Nie stwierdzono potencjału mutagennego podczas badań *in vitro* oraz *in vivo*.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały potencjału embriotoksycznego oraz teratogennego. Jednakże inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa, powodują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodowego, skutkujące zgonem płodu i powstaniem wad wrodzonych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie umieralności około- i poporodowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców, ani u samic szczurów.

Podczas badań długoterminowych nie zaobserwowano potencjału rakotwórczego u szczurów i myszy.

Związane z amlodypiną

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertolego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów ani chromosomów.

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 200)

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 112)

Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172) – z wyjątkiem tabletek powlekanych o mocy 20 mg + 10 mg + 8 mg

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – tylko tabletki powlekane o mocy 20 mg + 5 mg + 4 mg, 10 mg + 5 mg + 8 mg, 10 mg + 5 mg + 4 mg

Żelaza tlenek czarny (E 172) – tylko tabletki powlekane o mocy 10 mg + 5 mg + 8 mg, 10 mg + 5 mg + 4 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rosamera, 10 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25744

Rosamera, 10 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25745

Rosamera, 10 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25746

Rosamera, 20 mg + 5 mg + 4 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25747

Rosamera, 20 mg + 5 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25748

Rosamera, 20 mg + 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25749

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.02.2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.06.2024

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

31.12.2024