CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde
Zahron Trio, 10 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde
Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde
Zahron Trio, 20 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde:
Każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 5 mg ramiprylu.

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 10 mg ramiprylu

Zahron Trio, 10 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 10 mg ramiprylu

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde:
Każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 5 mg ramiprylu

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 10 mg ramiprylu

Zahron Trio, 20 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 10 mg ramiprylu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 84 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 79 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Zahron Trio, 10 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 79 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 84 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 79 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Zahron Trio, 20 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 79 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde: kapsułka żelatynowa twarda o długości około 22 mm z zielonym wieczkiem z czarnym nadrukiem RAR i zielonym korpusem z czarnym nadrukiem 1

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde: kapsułka żelatynowa twarda o długości około 22 mm z czerwonym wieczkiem z czarnym nadrukiem RAR i żółtym korpusem z czarnym nadrukiem 2

Zahron Trio, 10 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde: kapsułka żelatynowa twarda o długości około 22 mm z zielonym wieczkiem z czarnym nadrukiem RAR i żółtym korpusem z czarnym nadrukiem 3

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde: kapsułka żelatynowa twarda o długości około 22 mm z czerwonym wieczkiem z czarnym nadrukiem RAR i czerwonym korpusem z czarnym nadrukiem 4

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde: kapsułka żelatynowa twarda o długości około 22 mm z brązowym wieczkiem z czarnym nadrukiem RAR i żółtym korpusem z czarnym nadrukiem 5

Zahron Trio, 20 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde: kapsułka żelatynowa twarda o długości około 22 mm z żółtym wieczkiem z czarnym nadrukiem RAR i żółtym korpusem z czarnym nadrukiem 6

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zahron Trio jest wskazany jako leczenie zastępcze dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z występującą jednocześnie pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną hiperlipidemią, u których uzyskano już odpowiednią kontrolę stanu klinicznego za pomocą skojarzonego leczenia rozuwastatyną, amlodypiną i ramiprylem podawanymi równocześnie w tej samej dawce co w leku złożonym, ale jako oddzielne produkty.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.
Przed zmianą leczenia na terapię produktem Zahron Trio należy uzyskać kontrolę stanu klinicznego pacjentów za pomocą ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych stosowanych jednocześnie. Dawka produktu Zahron Trio powinna być oparta na dawkach poszczególnych składników produktu złożonego w momencie zmiany.

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

Zalecana dawka produktu Zahron Trio to jedna kapsułka na dobę.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien być objęty standardową dietą obniżającą cholesterol, którą należy kontynuować podczas leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci leczeni diuretykami
U pacjentów leczonych diuretykami zaleca się ostrożność, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić niedobór płynów i/lub soli. Należy monitorować funkcję nerek i poziom potasu w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku
Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Produkty jednoskładnikowe powinny być stosowane do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki. Ostrożność, w tym częstsze monitorowanie ciśnienia krwi, zaleca się u pacjentów starszych, szczególnie przy maksymalnej dawce produktu Zahron Trio ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u starszych i słabych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Produkty jednoskładnikowe powinny być stosowane do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki.
Dobowa dawka ramiprylu u pacjentów z niewydolnością nerek powinna być oparta na klirensie kreatyniny.
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, maksymalna dobowa dawka produktu Zahron Trio to 20mg/10mg/10mg, 20mg/5mg/10mg, 10mg/10mg/10mg lub 10mg/5mg/10mg.
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi między 30 a 60 ml/min, maksymalna dobowa dawka produktu Zahron Trio wynosi 20mg/5mg/5mg lub 10mg/5mg/5mg.

Stosowanie produktu Zahron Trio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) jest przeciwwskazane dla wszystkich dawek. (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Funkcję nerek i poziom potasu w surowicy należy monitorować podczas leczenia produktem Zahron Trio. W przypadku pogorszenia funkcji nerek należy zakończyć stosowanie produktu Zahron Trio i zastąpić je leczeniem odpowiednio dostosowanymi dawkami poszczególnych substancji czynnych.

Zaburzenia czynności wątroby
Maksymalna dobowa dawka ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby to 2,5 mg. Dlatego produkt Zahron Trio nie może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami wątroby.

Rasa
U osób pochodzenia azjatyckiego obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 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.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii
Rozuwastatyna powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii (patrz punkt 4.4).

Terapia skojarzona
Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko

miopatii (w tym rabdomiolizy) zwiększa się, gdy rozuwastatyna jest stosowana jednocześnie z niektórymi lekami, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym skojarzenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5).
Jeśli to możliwe, należy brać pod uwagę alternatywne produkty lecznicze a w razie konieczności rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W przypadku, gdy zachodzi konieczność podania powyższych leków jednocześnie z rozuwastatyną, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z równoczesnym leczeniem oraz dostosowanie dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność kombinacji rozuwastatyny/amlodypiny/ramiprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały jeszcze ustalone. Rozuwastatyna/amlodypina/ramipryl nie są zalecane do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania
Kapsułki można przyjmować o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Należy je połykać, popijając płynem. Kapsułek nie należy żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z produktem Zahron Trio:
Nadwrażliwość na rozuwastatynę, amlodypinę i pochodne dihydropirydyny, ramipryl lub inne inhibitory ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Produkt Zahron Trio jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min; patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Produkt Zahron Trio jest przeciwwskazany u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Związane z rozuwastatyną
- Czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśnione, utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz wszelkie podwyższenia aktywności aminotransferaz w surowicy przekraczające 3x górną granicę normy (ULN).
- Miopatia.
- Jednoczesne leczenie sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne leczenie cyklosporyną.

Związane z amlodypiną:
- Ciężkie niedociśnienie.
- Szok (w tym wstrząs kardiogenny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Związane z ramiprylem
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zahron Trio z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem/walsartanem. Nie należy rozpoczynać leczenia Zahronem Trio wcześniej niż po upływie 36 godzin od podania ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Występowanie obrzęku naczynioruchowego w wywiadzie (dziedziczne, idiopatyczne lub spowodowane wcześniejszym obrzękiem naczynioruchowym podczas stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II).
- Zabiegi pozaustrojowe powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ładunku ujemnym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej w jednej czynnej nerce.
- Stany niedociśnieniowe lub niestabilność hemodynamiczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić niedobór płynów i/lub soli. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Czynność nerek i wpływ na nerki
Należy ocenić czynność nerek przed leczeniem i w jego trakcie, a dawkowanie należy dostosować, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko upośledzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, obserwowano białkomocz, wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego, który w większości przypadków miał charakter przejściowy lub sporadyczny. Nie wykazano, aby białkomocz był czynnikiem predykcyjnym ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość zgłaszania poważnych zdarzeń nerkowych jest wyższa po dawce 40 mg.

Amlodypinę można stosować u pacjentów w standardowych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie jest usuwana za pomocą dializy.

Ze względu na zawartość rozuwastatyny stosowanie leku Zahron Trio u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane w przypadku wszystkich dawek. (Patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Wpływ na mięśnie szkieletowe
U pacjentów leczonych rozuwastatyną, we wszystkich dawkach, a zwłaszcza w dawkach >20 mg, zgłaszano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy zgłaszano podczas stosowania ezetymibu w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5) i należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej
Nie należy oznaczać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym ani w przypadku istnienia innej, prawdopodobnej przyczyny wzrostu aktywności CK, co może utrudniać interpretację wyniku. Jeśli aktywność CK jest istotnie podwyższona na początku badania (>5xGGN), należy wykonać badanie potwierdzające w ciągu 5–7 dni. Jeśli powtórzone badanie potwierdzi wyjściowy poziom CK >5xGGN, nie należy rozpoczynać leczenia.

Przed leczeniem
- Pacjenci z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Produkt Zahron Trio pacjentom z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy po zastosowaniu rozuwastatyny. Do tych czynników należą:
- Zaburzenia czynności nerek
- Niedoczynność tarczycy
- Dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- Działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem
- Nadużywanie alkoholu
- Wiek >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 takich pacjentów należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści leczenia i zaleca się monitorowanie kliniczne. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie podwyższona (CK) jest istotnie podwyższona na początku leczenia (>5xGGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia
Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie bólów mięśni, osłabienia lub skurczów, niewiadomego pochodzenia, szczególnie jeśli towarzyszą im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK). Terapię należy przerwać, jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacznie podwyższona (>5xGGN) lub jeśli objawy mięśniowe są nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność kinazy kreatynowej wynosi <5xGGN). Jeśli objawy ustąpią, a aktywność kinazy kreatynowej powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub alternatywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najniższej dawce, pod ścisłą kontrolą. Rutynowe monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej u pacjentów bezobjawowych nie jest uzasadnione. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (IMNM) w trakcie lub po leczeniu statynami, w tym rozuwastatyną. IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i podwyższonym stężeniem kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statynami.

Produktu Zahron Trio nie należy stosować u pacjentów z ostrym, poważnym stanem sugerującym miopatię lub predysponującym do rozwoju niewydolności nerek, wtórnej do rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, poważny zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady padaczkowe).

- Pochodne kwasu fibrynowego
W badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę w skojarzeniu z innymi lekami nie stwierdzono nasilenia wpływu na mięśnie szkieletowe. Obserwowano jednak wzrost częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów przyjmujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl zwiększa ryzyko miopatii, gdy jest podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i gemfibrozylu. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu Zahron Trio z fibratami lub niacyną, w porównaniu z potencjalnym ryzykiem takiego skojarzenia. (Patrz punkty 4.5 i 4.8).

- Miastenia
W nielicznych przypadkach zgłaszano, że statyny indukują de novo lub zaostrzają wcześniej istniejącą miastenię gravis lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). W przypadku nasilenia objawów należy

przerwać stosowanie produktu Zahron Trio. Zgłaszano nawroty po ponownym podaniu tej samej lub innej statyny.

- Kwas fusydowy
Produktu Zahron Trio nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo jak również w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których stosowanie ogólnoustrojowego kwasu fusydowego jest uważane za niezbędne, należy przerwać leczenie statynami na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym prowadzące do śmierci) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby niezwłocznie zgłosił się do lekarza w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.
W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu Zahron Trio i kwasu fusydowego należy rozważać wyłącznie indywidualnie i pod ścisłym nadzorem lekarza.

<u>Pacjenci szczególnie narażeni na niedociśnienie.</u>

- Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron.

U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron istnieje ryzyko ostrego, znacznego spadku ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek z powodu hamowania ACE, zwłaszcza gdy inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie lek moczopędny jest podawany po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, dlatego konieczny jest nadzór medyczny, obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład w przypadku:
- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu lub odpływu krwi z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić niedobór płynów lub soli (w tym pacjenci przyjmujący leki moczopędne)
- pacjentów z marskością wątroby i/lub wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami wywołującymi niedociśnienie.

Zazwyczaj zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli przed rozpoczęciem leczenia (jednakże u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie takich działań korygujących, biorąc pod uwagę ryzyko przeciążenia objętościowego).

- Przemijająca lub utrwalona niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci z grupy ryzyka niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarskiego.

<u>Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)</u>
Istnieją dowody na to, że jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i upośledzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli terapia z podwójną blokadą jest uznana za absolutnie konieczną, powinna być stosowana

wyłącznie pod nadzorem specjalisty i obejmować częste, ścisłe monitorowanie czynności nerek, elektrolitów i ciśnienia krwi.
Inhibitorów ACE i blokerów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy przerwać stosowanie ramiprylu oraz niezwłocznie wdrożyć leczenie doraźne. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i zostać wypisany ze szpitala po całkowitym ustąpieniu objawów.
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Leczenia sakubitrylem/walsartanem nie należy rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki ramiprylu. Leczenia produktem Zahron Trio nie należy rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny u pacjenta przyjmującego już inhibitor ACE.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania
Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta podczas hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Monitorowanie elektrolitów: hiperkaliemia
Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to zazwyczaj nie jest istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub stanami takimi jak odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i/lub u pacjentów powyżej 70 lat z niekontrolowaną cukrzycą, przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoksazol, znany również jako trimetoprim z sulfametoksazolem, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub blokerów receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność stosując leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, a także monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie elektrolitów: Hiponatremia
U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i następczą hiponatremię. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia sodu w surowicy u osób w podeszłym wieku i u innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza
W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również niedokrwistość i małopłytkowość; opisywano również depresję szpiku kostnego w związku z leczeniem inhibitorami ACE. Zaleca się monitorowanie liczby białych krwinek w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze monitorowanie jest zalecane w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u

wszystkich pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą powodować zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Daptomycyna
Zgłaszano przypadki miopatii i/lub rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny i ezetymibu/atorwastatyny) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych leków może wywołać miopatię i/lub rabdomiolizę, jeśli jest podawany w monoterapii. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie stosowania produktu Zahron Trio u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego stosowania przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o przepisywaniu produktu z daptomycyną, aby uzyskać więcej informacji na temat tej potencjalnej interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyną i ezetymibem/atorwastatyną) oraz dalsze wskazówki dotyczące monitorowania. (patrz punkt 4.5).

Kaszel
Kaszel zgłaszano podczas stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczną cechą kaszlu jest jego bezproduktywność, uporczywość i ustępowanie po przerwaniu terapii. Kaszel wywołany inhibitorem ACE należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne
Zaleca się, aby leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny, np. ramiprylem, przerwać, jeśli to możliwe, na dzień przed operacją.

Wpływ na wątrobę
Podobnie jak w przypadku innych produktów zawierających inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt Zahron Trio należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby.

Zaleca się przeprowadzenie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną oraz 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać stosowanie produktu Zahron Trio lub zmniejszyć dawkę rozuwastatyny, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest większa niż 3-krotność górnej granicy normy (patrz punkt 4.3).

Produkt Zahron Trio jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Wtórna hipercholesterolemia
U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem terapii produktem Zahron Trio należy leczyć chorobę podstawową.

Różnice etniczne
Badania farmakokinetyczne wykazują zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u osób pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z osobami rasy białej (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innej rasy.
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niskim poziomem reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Inhibitory proteazy
U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę.

Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści wynikające z obniżenia stężenia lipidów w wyniku stosowania rozuwastatyny u pacjentów z HIV otrzymujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawek rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, chyba że dawka rozuwastatyny jest skorygowana. (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc
Zgłaszano pojedyncze przypadki występowania śródmiąższowej choroby płuc u pacjentów przyjmujących niektóre statyny, zwłaszcza w trakcie długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca
Niektóre dowody sugerują, że statyny jako grupa leków podwyższają poziom glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy mogą w przyszłości wywołać hiperglikemię, wymagającej opieki diabetologicznej. Ryzyko to jest jednak rekompensowane przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego, jaką zapewniają statyny, i dlatego nie powinno być powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani klinicznie i biochemicznie zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER odnotowano ogólną częstość występowania cukrzycy wynoszącą 2,8% w grupie stosującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie placebo, głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo wynoszącym 5,6–6,9 mmol/l.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane
W przypadku stosowania rozuwastatyny zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome (SJS) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania leku, pacjent powinien zostać poinformowany o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i być pod ścisłą obserwacją. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych sugerujących taką reakcję, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Zahron Trio i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeżeli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak zespół Stevensa-Johnsona lub zespół DRESS podczas stosowania produktu Zahron Trio, nie należy nigdy ponownie stosować tego produktu u tego pacjenta.

Kryzys nadciśnieniowy
Nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Pacjenci z niewydolnością serca
Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni ostrożnie ze względu na obecną w produkcie amlodypinę. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV według NYHA) zgłaszana częstość występowania obrzęku płuc była wyższa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Blokery kanału wapniowego, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać w przyszłości ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Substancje pomocnicze

Laktoza
Zahron Trio zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy całkowitej lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Zahron Trio z innymi lekami, chociaż przeprowadzono badania z poszczególnymi składnikami osobno. Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Związane z rozuwastatyną

Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportujących : Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 i transportera BCRP. Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportujących może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5, Tabela 1).

Cyklosporyna : Podczas jednoczesnego leczenia rozuwastatyną i cyklosporyną, wartości AUC rozuwastatyny były średnio 7 razy wyższe niż obserwowane u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Rozuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteazy: Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Na przykład, w badaniu farmakokinetycznym, jednoczesne podawanie 10 mg rozuwastatyny i produktu złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru) zdrowym ochotnikom wiązało się z odpowiednio około trzykrotnym i siedmiokrotnym wzrostem AUC i C_{max} rozuwastatyny w stanie stacjonarnym . Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych kombinacji inhibitorów proteazy można rozważyć po dokładnym rozważeniu modyfikacji dawkowania rozuwastatyny w oparciu o przewidywany wzrost ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozyl i inne leki obniżające poziom lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotny wzrost maksymalnego stężenia rozuwastatyny C_{max} i AUC (patrz punkt 4.4).
Na podstawie danych ze swoistych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te mogą same powodować miopatię.

Ezetymib : Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny u osób z hipercholesterolemią (Tabela 1). Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem pod względem działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Daptomycyna: Ryzyko miopatii i/lub rabdomiolizy może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA i daptomycyny. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania rozuwastatyny u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego stosowania przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Lek zobojętniający : Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z zawiesiną leku zobojętniającego kwas żołądkowy zawierającą wodorotlenek glinu i magnezu spowodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Efekt ten był słabszy, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało zbadane.

Erytromycyna : Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie AUC rozuwastatyny o 20% i zmniejszenie C_{max} rozuwastatyny o 30%. Interakcja ta może być spowodowana zwiększoną motoryką jelit wywołaną przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450 : Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* pokazują, że rozuwastatyna nie jest ani inhibitorem, ani induktorem izoenzymów cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów.
W związku z tym nie oczekuje się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu za pośrednictwem cytochromu P450. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4) ani ketokonazolem (inhibitorem CYP2A6 i CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor może wpływać na wydalanie rozuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko jej kumulacji. Chociaż dokładny mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach jednoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do zmniejszenia czynności nerek, wzrostu poziomu kinazy kreatynowej i rabdomiolizy.

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz również Tabela 1) : W przypadku konieczności jednoczesnego podawania rozuwastatyny z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, należy dostosować dawki rozuwastatyny. Należy rozpocząć od dawki 5 mg rozuwastatyny raz na dobę, jeśli przewidywany wzrost ekspozycji (AUC) jest około 2-krotny lub większy. Produktu złożonego nie można stosować, gdy konieczna jest modyfikacja dawki rozuwastatyny. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji na rozuwastatynę w dawce dobowej 40 mg przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych, na przykład dawki 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) i dawki 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (zwiększenie 3,1-krotne).
Jeżeli obserwuje się, że lek zwiększa wartość AUC rozuwastatyny mniej niż dwukrotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, należy jednak zachować ostrożność w przypadku zwiększania dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

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

2-krotny lub większy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku powodującego interakcję	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana AUC rozuwastatyny***
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + woksylaprewir (100 mg) raz na dobę, 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotne↑
Cyklosporyna dwa razy na dobę w dawce od 75 mg do 200 mg, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1-krotny ↑
Darolutamid 600 mg dwa razy na dobę, 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2-krotne ↑

Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne (↑)
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg w pojedynczej dawce	3,1-krotny ↑
Roksadustat 200 mg co drugi dzień	10 mg, dawka pojedyncza	2,9-krotny ↑
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne (↑)
Ombitaswir 25mg/ paritaprevir 150 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę / dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, przez14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotne (↑)
Teryflunomid	Brak danych	2,5-krotne ↑
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne (↑)
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2-krotne (↑)
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1-krotne ↑
Kampatynib 400 mg dwa razy/dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,1-krotne ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg w pojedynczej dawce	2-krotny ↑
Fostamatyynib 100 mg dwa razy/dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2.0-krotne ↑
Tafamidis 61 mg dwa razy/dobę w dniu 1 i 2, następnie raz/dobę w dniach od 3 do 9	10 mg, dawka pojedyncza	2.0-krotne ↑
Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Febuksostat 120 mg raz/dobę	10 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotny ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg w pojedynczej dawce	1,9-krotny ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,4-krotny ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę	brak danych	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,4-krotny ↑ **
Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg raz na dobę, 14 dni	1,2-krotny ↑ **
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, 7 dni	80 mg w pojedynczej dawce	20% ↓
Bajkalina 50 mg trzy razy na dobę, 14 dni	20 mg w pojedynczej dawce	47% ↓
* Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej rozuwastatyny. Dane w % przedstawiają procentową różnicę wobec samej rozuwastatyny. Wzrost oznaczono jako „↑”, brak zmiany jako „↔”, a zmniejszenie jako „↓”. ** Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję. AUC = pole pod krzywą		

Następujące produkty lecznicze i skojarzenia produktów leczniczych nie miały klinicznie istotnego

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

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze
Antagoniści witaminy K : Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym antykoagulantem kumarynowym) może spowodować wzrost międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Zaprzestanie leczenia lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może spowodować obniżenie INR. W takich sytuacjach wskazane jest odpowiednie monitorowanie INR.

Doustna antykoncepcja/hormonalna terapia zastępcza (HTZ) : Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało wzrost AUC etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26% i 34%. Należy uwzględnić te zwiększone stężenia w osoczu przy doborze dawek doustnych środków antykoncepcyjnych. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących kobiet przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę i HTZ; dlatego nie można wykluczyć podobnego efektu. Jednakże, połączenie to było szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

Inne produkty lecznicze
Digoksyna: Na podstawie danych z badań dotyczących interakcji wystąpienie klinicznie istotnych interakcji z digoksyną nie jest spodziewane.

Kwas fusydowy : Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny i kwasu fusydowego. Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone w przypadku jednoczesnego ogólnoustrojowego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (farmakodynamiczny, farmakokinetyczny, czy też oba) jest jeszcze nieznany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym zgonu) u pacjentów otrzymujących tę kombinację leków.
Jeśli konieczne jest leczenie kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo, należy przerwać leczenie rozuwastatyną na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Patrz również punkt 4.4.

Związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczny wzrost ekspozycji na amlodypinę, co prowadzi do zwiększonego ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u osób w podeszłym wieku. W związku z tym może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego należy monitorować ciśnienie krwi i rozważyć dostosowanie dawki amlodypiny zarówno w trakcie, jak i po jednoczesnym stosowaniu z induktorami CYP3A4, a zwłaszcza z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, zielem dziurawca).

Nie zaleca się podawania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może nastąpić zwiększenie biodostępności amlodypiny, co może skutkować nasileniem działania obniżającego ciśnienie krwi.

Dantrolen (infuzja) : U zwierząt obserwowano prowadzące do śmierci przypadki migotania komór i

zapaść sercowo-naczyniową w połączeniu z hiperkaliemią po podaniu werapamilu i dożylnego dantrolenu. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania blokerów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia krwi kumuluje się z działaniem innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentowi leczonemu takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR):
Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów mTOR amlodypina może zwiększać ekspozycję na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie stężenia minimalnego cyklosporyny (w zakresie 0–40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosujących amlodypinę i w razie potrzeby zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna: Jednoczesne wielokrotne podawanie 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny spowodowało 77% wzrost ekspozycji na symwastatynę w porównaniu z samą symwastatyną. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach interakcji klinicznych amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny ani warfaryny.

Związane z ramiprylem

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS):
Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu ze stosowaniem tylko jednego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane połączenia

Sakubitryl/walsartan:
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenia ramiprylem nie należy rozpoczynać wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu. Leczenia sakubitrylem/walsartanem nie należy rozpoczynać wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu.

Zabiegi pozaustrojowe:
Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ładunku ujemnym, takie jak

dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych membran o dużej przepuszczalności (np. membran poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.3). W razie konieczności zastosowania takiego leczenia należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju membrany dializacyjnej lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści receptora angiotensyny II, trimetoprim oraz leki złożone z sulfametoksazolem, takrolimusem, cyklosporyną):
Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy uważnie monitorować stężenie potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, wysokie spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):
Można spodziewać się potencjalnego ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.2 dotyczący leków moczopędnych).

Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe ramiprylu :
Zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek:
Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może prowadzić do zwiększenia toksyczności litu. Należy monitorować poziom litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: Mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy: Należy spodziewać się osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu. Ponadto, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek i wzrostu stężenia potasu we krwi.

Inhibitory mTOR lub wildagliptyna :
Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego jest możliwe u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, takie jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptynę. Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny (NEP):
Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego zgłaszano podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i inhibitorów NEP, takich jak racekadotryl (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Zahron Trio jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią. (Patrz punkt 4.3)
Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Ciąża

Ponieważ cholesterol i inne produkty biosyntezy cholesterolu są niezbędne do rozwoju płodu,

potencjalne ryzyko związane z hamowaniem reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyściami leczenia rozuwastatyną w czasie ciąży. Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny w ciąży u ludzi nie zostało potwierdzone. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczonych dowodów na toksyczny wpływ rozuwastatyny na reprodukcję, podczas gdy toksyczny wpływ na reprodukcję obserwowano po podaniu dużych dawek amlodypiny (patrz punkt 5.3).
Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Wiadomo, że leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczność dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).
Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego produktu, należy natychmiast przerwać leczenie.

Karmienie piersią
Produkt leczniczy Zahron Trio jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.
Ograniczone dane z opublikowanych raportów wskazują na obecność rozuwastatyny w mleku ludzkim. Rozuwastatyna przenika do mleka szczurów. Ze względu na mechanizm działania rozuwastatyny istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowlęcia. Rozuwastatyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią.

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. Odsetek dawki otrzymanej przez niemowlę od matki oszacowano w przedziale międzykwartylowym 3–7%, z maksimum 15%. Wpływ amlodypiny na niemowlęta jest nieznany.

Brak wystarczających informacji dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2).

Płodność
Nie stwierdzono wpływu stosowania rozuwastatyny na płodność.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemnika. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono działania niepożądane dotyczące płodności u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Zahron Trio może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, będące wynikiem leczenia amlodypiną i ramiprylem, takie jak zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie) mogą upośledzać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, stanowiąc tym samym zagrożenie w sytuacjach, w których te zdolności są szczególnie ważne (np. prowadzenie pojazdów lub maszyn).

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak biorąc pod uwagę jej właściwości farmakodynamiczne, jest mało prawdopodobne, aby rozuwastatyna wpływała na tę zdolność. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

Zalecana jest ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej w przypadku jednego z poszczególnych składników (rozuwastatyny, amlodypiny lub ramiprylu) mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Zahron Trio..

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem amlodypiną to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie (szczególnie twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęki i zmęczenie.

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Do poważnych działań niepożądanych należą: udar, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Działania niepożądane rozuwastatyny są zazwyczaj łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną w kontrolowanych badaniach klinicznych musiało przerwać badanie z powodu działań niepożądanych.

- Bardzo często (≥ 1/10)
- Często (≥ 1/100 do < 1/10)
- Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
- Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
- Bardzo rzadko (< 1/10 000)
- Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość**		
		Rozuwastatyna	**Amlodypina**	**Ramipryl**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia,	-	Bardzo rzadko	Rzadko
	Małopłytkowość	Rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko
	Eozynofilia			Niezbyt często
	Zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	-	-	Rzadko
	Aplazja szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	-	Bardzo rzadko	-
	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	-	-
	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie potasu we krwi	-	-	Często
	Anoreksja, zmniejszony apetyt,	-	-	Niezbyt często
	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko	
	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	-	-	Częstość nieznana
	Cukrzyca[1]	Często	-	

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Rozuwastatyna	**Amlodypina**	**Ramipryl**
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu (bezsenność, koszmary senne), depresja	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Dezorientacja	-	Rzadko	Rzadko
	Zaburzenie uwagi	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Często	Często	Często
	Omdlenie	-	Niezbyt często	
	Senność	-	Często	
	Drżenie	-	Niezbyt często	Rzadko
	Zaburzenia równowagi			Rzadko
	Zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje		Niezbyt często	Niezbyt często
	Całkowita utrata smaku			Niezbyt często
	Hipertonia	-	Bardzo rzadko	
	Neuropatia obwodowa	Częstość nieznana	Bardzo rzadko	
	Polineuropatia, utrata pamięci	Bardzo rzadko	-	
	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający atak niedokrwienny, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	-	-	Częstość nieznana
	Miastenia gravis	Częstość nieznana	-	
	Zespół pozapiramidowy		Częstość nieznana	
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie lub niewyraźne widzenie)	-	Często	Niezbyt często
	Zapalenie spojówek	-	-	Rzadko
	Miastenia oczna	Częstość nieznana	-	
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	-	Niezbyt często	Rzadko
	Zaburzenia słuchu			Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Często	Niezbyt często
	Arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie	-	Niezbyt często	Niezbyt często

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Rozuwastatyna	Amlodypina	Ramipryl
	przedsionków)			
	Obrzęk obwodowy			Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego		Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry	-	Często	Niezbyt często
	Niedociśnienie	-	Niezbyt często	Często
	Obniżenie ciśnienia ortostatycznego, omdlenia	-	-	Często
	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja	-	-	Rzadko
	Zapalenie naczyń	-	Bardzo rzadko	Rzadko
	Objaw Raynauda	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Częstość nieznana	Często	Często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok	-	-	Często
	Katar	-	Niezbyt często	
	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej	-	-	Niezbyt często
	Kaszel	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często
Zaburzenia żołądka i-jelit	Zmiany w pracy jelit (w tym biegunka i zaparcia)	Częstość nieznana	Często	
	Wymioty		Niezbyt często	
	Ból brzucha	Często	Często	Niezbyt często
	Mdłości	Często	Często	
	Niestrawność,	-	Często	
	Suchość w jamie ustnej	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego,	-	-	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Przerost dziąseł	-	Bardzo rzadko	-
	Zaparcie	Często	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Rzadko	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zapalenie języka	-	-	Rzadko
	Aftowe zapalenie jamy ustnej	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Żółtaczka	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko
	Uszkodzenie hepatocytów	-	-	Rzadko

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Rozuwastatyna	**Amlodypina**	**Ramipryl**
	Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych*	Rzadko	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Ostra niewydolność wątroby	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	-	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Plamica, przebarwienie skóry, wysypka	-	Niezbyt często	
	Nadmierna potliwość		Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy,		Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Nadwrażliwość na światło	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Obrzęk Quinckego	-	Bardzo rzadko	-
	Złuszczające zapalenie skóry		Bardzo rzadko	Rzadko
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
	Onycholiza	-	-	Rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana	-	-
	Pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycowe zapalenie skóry, pemfigoid lub wysypka liszajowata na skórze lub błonach śluzowych	-	-	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek	-	Często	
	Ból pleców	-	Niezbyt często	
	Kurcze mięśni	-	Często	
	Skurcze mięśni	-	-	Często
	Ból mięśni	Często	Niezbyt często	Często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	Rzadko	-	
	Rabdomioliza	Rzadko	-	
	Zespół toczniopodobny	Rzadko		
	Zerwanie mięśnia	Rzadko		
	Ból stawów	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
	Immunozależna miopatia martwicza	Częstość nieznana	-	-

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Rozuwastatyna	Amlodypina	Ramipryl
	Zaburzenia ścięgien niekiedy powikłane zerwaniem	Częstość nieznana	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu	-	Niezbyt często	
	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, pogorszenie istniejącego wcześniej białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	-	Niezbyt często
	Krwiomocz	Bardzo rzadko	-	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia potencji (impotencja)	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zmniejszone libido	-	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Często	Rzadko
	Zmęczenie	-	Często	Często
	Obrzęk	Częstość nieznana	Bardzo często	-
	Ból w klatce piersiowej,	-	Niezbyt często	Często
	Gorączka	-	-	Niezbyt często
	Ból, złe samopoczucie	-	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często	

[1] Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (poziom glukozy we krwi na czczo 2: 5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).
* z powodu amlodypiny, w większości przypadków odpowiadające cholestazie

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

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z rozuwastatyną
Wpływ na nerki : U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. U <1% pacjentów podczas leczenia dawkami 10 i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg obserwowano zmiany stężenia białka w moczu z braku lub śladowego na ++ lub więcej. Niewielkie zwiększenie zmiany z braku lub śladowego na 20 mg obserwowano po dawce 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub ustępuje samoistnie podczas kontynuowania leczenia. Dotychczasowy przegląd danych z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazał związku przyczynowo-skutkowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, jednak dane z badań klinicznych

wskazują, że występowanie tego zjawiska jest rzadkie.

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

U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależny od dawki wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK); w większości przypadków był on łagodny, bezobjawowy i przemijający. W przypadku podwyższenia aktywności kinazy kreatynowej (>5 x GGN) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę : Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależny od dawki wzrost aktywności aminotransferaz; w większości przypadków zmiany te były łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Poniższe działania niepożądane zgłaszano w przypadku niektórych statyn:
- zaburzenia seksualne
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

Częstość występowania rabdomiolizy, poważnych zdarzeń nerkowych i poważnych zdarzeń wątrobowych (obejmujących głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest wyższa w przypadku dawki 40 mg.

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
Brak opublikowanych danych w literaturze na temat przedawkowania rozuwastatyny.
Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych i potencjalnie odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, aż do wstrząsu zakończonego zgonem włącznie. Rzadko zgłaszano niekardiogenny obrzęk płuc jako konsekwencję przedawkowania amlodypiny, który może ujawnić się z opóźnieniem (24-48 godzin po zażyciu) i wymagać wspomagania wentylacji. Czynnikami wyzwalającymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.
Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardię, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Leczenie
Nie ma konkretnego leczenia w przypadku przedawkowania rozuwastatyny.
W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Zahron Trio i wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK).

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny lub ramiprylu wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz monitorowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. Zalecane postępowanie obejmuje pierwotną detoksykację (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów). Lek zwężający naczynia krwionośne, w tym agoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyna II (angiotensynamid), może być pomocny w przywróceniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne w odwróceniu skutków blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach wskazane może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników wykazano, że zastosowanie węgla drzewnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejsza szybkość wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści. Hemodializa rozuwastatyny prawdopodobnie również nie przyniesie korzyści. Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów w skojarzeniu z innymi lekami, kod ATC: C10BX23.

Mechanizm działania
Rozuwastatyna
Rozuwastatyna jest selektywnym i konkurencyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Głównym miejscem działania rozuwastatyny jest wątroba, narząd docelowy leków obniżających poziom cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby, co nasila wychwyt i katabolizm LDL, a także hamuje syntezę VLDL w wątrobie, zmniejszając w ten sposób całkowitą liczbę cząsteczek VLDL i LDL.

Amlodypina
Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonista jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia dusznicy bolesnej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale amlodypina zmniejsza całkowite obciążenie niedokrwieniem poprzez następujące dwa działania:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonywany przez serce. Ponieważ utrzymuje się stała częstość pracy serca, zmniejszenie siły skurczu serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.

2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmienionych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do

mięśnia sercowego u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (angina Prinzmetala, tj. dławica odmienna).

Ramipryl
Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w aktywną substancję zwężającą naczynia krwionośne – angiotensynę II – a także rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia krwionośne. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.
Ponieważ angiotensyna II stymuluje również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym o niskiej aktywności reninowej osocza) niż u pacjentów innych ras.

Działanie farmakodynamiczne
Rozuwastatyna
Rozuwastatyna zmniejsza stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nieHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 2). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 2 : 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	HDL-C	TG	nie-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Efekt terapeutyczny jest osiągany w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Amlodypina
U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, w okresie 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dusznicą bolesną podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też częstość występowania dolegliwości wieńcowych oraz zmniejsza liczbę stosowanych tabletek nitrogliceryny.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne efekty metaboliczne lub zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Ramipryl
Podanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Zasadniczo nie obserwuje się istotnych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji

leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości akcji serca. U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu doustnym pojedynczej dawki pojawia się po 1 do 2 godzinach. Maksymalne działanie pojedynczej dawki występuje zazwyczaj po 3 do 6 godzinach od podania doustnego. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.
Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest zazwyczaj widoczne po 3–4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałej terapii trwającej 2 lata. Nagłe przerwanie stosowania ramiprylu nie powoduje gwałtownego i nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Rozuwastatyna
Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów z hipercholesterolemią występującą z hipertriglicerydemią lub bez niej, 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 podstawowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/L) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, 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 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki produktu korzystnie działały 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 (w tym 8 pacjentów pediatrycznych) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 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 skuteczniej zmniejsza stężenie triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z kwasem nikotynowym 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 związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi 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) lub do 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 kontrolowaną placebo.

Analiza „post-hoc" podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym współczynnikiem ryzyka według skali Framingham >20% (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję (p = 0,028) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne Zmniejszenie Ryzyka (ARR) na 1000 pacjento-lat wyniosło 8,8. Całkowita śmiertelność pozostała niezmieniona w tej grupie pacjentów dużego ryzyka (p=0,193). Analiza „post-hoc" w podgrupie wysokiego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściową wartością ryzyka wg SCORE ≥5% (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 lat) wykazała statystycznie znaczące (p=0,0003) zmniejszenie złożonego

punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmieniona w tej grupie pacjentów dużego ryzyka (p=0,076).

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
W dwóch dużych, randomizowanych badaniach z grupą kontrolną (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes)) badano stosowanie połączenia inhibitora ACE z blokerem receptora angiotensyny II.

ONTARGET to badanie przeprowadzone u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub mózgowo-naczyniowego w wywiadzie albo cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi objawami uszkodzenia narządów docelowych. VA NEPHRON-D to badanie przeprowadzone u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i/lub sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i/lub niedociśnienia w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te są istotne również dla innych inhibitorów ACE i blokerów receptora angiotensyny II.

W związku z tym u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i blokerów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu ocenę korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obydwoma tymi schorzeniami. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i udary mózgu były częstsze w grupie aliskirenu niż w grupie placebo, a zdarzenia niepożądane, w tym istotne poważne zdarzenia niepożądane (hiperkaliemia, niedociśnienie i dysfunkcja nerek), były częściej zgłaszane w grupie aliskirenu niż w grupie placebo.

Populacja pediatryczna
Europejska Agencja Leków zniosła obowiązek dołączania wyników badań leku Zahron Trio we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego w połączeniu z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną hiperlipidemią (informacje dotyczące stosowania u dzieci znajdują się w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rozuwastatyna/Amlodypina/Ramipryl
Szybkość i stopień wchłaniania produktu złożonego Zahron Trio są równoważne biodostępności rozuwastatyny, amlodypiny i ramiprylu podawanych w postaci oddzielnych tabletek.

Rozuwastatyna
Maksymalne stężenie rozuwastatyny w osoczu występuje około 5 godzin po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Amlodypina
Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina dobrze się wchłania, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 6–12 godzinach od podania. Szacuje się, że bezwzględna biodostępność amlodypiny wynosi od 64 do 80%. Biodostępność amlodypiny nie jest zależna od spożycia pokarmu.

Ramipryl
Po podaniu doustnym ramipryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego: maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu osiągane jest w ciągu jednej godziny. Na podstawie odzysku z moczu, stopień wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie ulega istotnemu wpływowi obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Maksymalne stężenie ramiprylatu w osoczu, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu, osiągane jest po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w stanie stacjonarnym w osoczu po podaniu raz na dobę w standardowych dawkach ramiprylu, osiągane jest około czwartego dnia leczenia.

Dystrybucja

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

Amlodypina
Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny wiąże się z białkami osocza.

Ramipryl
Wiązanie ramiprylu z białkami surowicy wynosi około 73%, a ramiprylatu około 56%. Pojedyncza dawka doustna ramiprylu powodowała niewykrywalne stężenie ramiprylu i jego metabolitu w mleku matki. Jednak wpływ dawek wielokrotnych nie jest znany.

Biotransformacja

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

Amlodypina
Amlodypina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Ramipryl
Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Rozuwastatyna
Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres ten nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia wartość geometryczna klirensu osoczowego wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przy użyciu transportera błonowego OATP-C. Jest to ważny transporter w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Amlodypina
Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 35–50 godzin i jest zgodny z dawkowaniem raz na dobę. 10% związku macierzystego i 60% metabolitów wydalane jest z moczem.

Ramipryl
Wydalanie metabolitów odbywa się głównie przez nerki. Stężenia ramiprylatu w osoczu maleją w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, wysycającego wiązanie z ACE i powolną dysocjację od enzymu, ramiprylat wykazuje wydłużoną fazę eliminacji końcowej przy bardzo niskich stężeniach w osoczu. Po wielokrotnym podaniu dawek ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania stężeń ramiprylatu wynosił 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg i był dłuższy dla niższych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica ta jest związana z wysycalną zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Liniowość/nieliniowość
Ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę wzrasta proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu dobowym.

Szczególne grupy pacjentów:

Wiek i płeć
Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wydaje się być podobna lub niższa niż u dorosłych pacjentów z dyslipidemią.

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym zwiększeniem AUC oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla grupy wiekowej objętej badaniem.

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

Zaburzenia czynności nerek (patrz punt 4.2)

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

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, które zmniejszają się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)
W badaniu z udziałem osób z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby nie stwierdzono dowodów na zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u osób z punktacją w skali Child-Pugh wynoszącą 7 punktów lub niższą. Jednak u dwóch osób z punktacją w skali Child-Pugh wynoszącą 8 i 9 punktów zaobserwowano co najmniej dwukrotny wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu z osobami z niższą punktacją w skali Child-Pugh. Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku u osób z wynikiem powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co skutkuje dłuższym okresem półtrwania i wzrostem AUC o około 40-60%.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu był opóźniony z powodu zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu u tych pacjentów było podwyższone. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Polimorfizmy genetyczne (patrz punkt 4.2)
Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP kodowanych przez gen SLCO1B1 (OATP1B1) i gen ABCG2 (BCRP). Niektóre warianty tych genów, takie jak: SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z około 1,6 większą ekspozycją (AUC) lub odpowiednio 2,4-krotnie wyższą ekspozycją, w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. U pacjentów, u których stwierdzono genotypy SLCO1B1 c.521CC lub ABCG2 c.421AA, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Amlodypina

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród prowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka 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/m^2 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 z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezylanu 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 oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

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/m^2 powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

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

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

Ramipryl

Stwierdzono, że doustne podawanie ramiprylu nie wywołuje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania dotyczące przewlekłego podawania doustnego u szczurów, psów i małp. U wszystkich trzech gatunków zaobserwowano oznaki zaburzeń równowagi elektrolitowej w osoczu oraz zmiany w obrazie krwi.

Jako przejaw działania farmakodynamicznego ramiprylu zaobserwowano powiększenie aparatu przykłębuszkowego u psów i małp przy dobowych dawkach wynoszących odpowiednio 25 i 16 mg/kg, co zapewnia margines bezpieczeństwa wynoszący odpowiednio 80- i 30-krotność maksymalnej dawki klinicznie istotnej.

Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg bez szkodliwych skutków. Odpowiadało to dawkom od 2 do 15 razy większym od maksymalnej dawki klinicznie istotnej. Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę 2 mg/kg (2-krotność maksymalnej dawki klinicznie istotnej) ramiprylu.

Badania toksykologii reprodukcyjnej przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały żadnych właściwości teratogennych przy dawkach klinicznie istotnych. Płodność nie uległa pogorszeniu ani u samców, ani u samic szczurów.

Podawanie ramiprylu samicom szczurów w okresie rozwoju płodowego i laktacji spowodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (rozszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dobowych dawkach wynoszących 50 mg/kg masy ciała lub wyższych (48-krotność maksymalnej dawki klinicznie istotnej).

Szeroko zakrojone badania mutagenności przeprowadzone z wykorzystaniem kilku systemów badawczych nie wykazały żadnych oznak wskazujących, że ramipryl wykazuje właściwości mutagenne lub genotoksyczne.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Alkohol poliwinylowy
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana
Krospowidon
Magnezu tlenek ciężki
Sodu stearylofumaran

Otoczka kapsułki:
Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde:
Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Błękit brylantowy FCF (E 133)

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Zahron Trio, 10 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Błękit brylantowy FCF (E 133)

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde:
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Zahron Trio, 20 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde:
Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tusz:
Szelak (E 904)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 i 100 kapsułek twardych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
tel.: +48 22 732 77 00

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde, Pozwolenie nr 29779
Zahron Trio, 10 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde, Pozwolenie nr 29780
Zahron Trio, 10 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde, Pozwolenie nr 29781
Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde, Pozwolenie nr 29782
Zahron Trio, 20 mg + 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde, Pozwolenie nr 29783
Zahron Trio, 20 mg + 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde, Pozwolenie nr 29784

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO