

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pixoroso 10 mg/4 mg potahované tablety
Pixoroso 10 mg/8 mg potahované tablety
Pixoroso 20 mg/4 mg potahované tablety
Pixoroso 20 mg/8 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pixoroso 10 mg/4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 4 mg perindopril-erbuminu.

Pixoroso 10 mg/8 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 8 mg perindopril-erbuminu.

Pixoroso 20 mg/4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 4 mg perindopril-erbuminu.

Pixoroso 20 mg/8 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 8 mg perindopril-erbuminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Pixoroso 10 mg/4 mg potahované tablety

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s označením S1 na jedné straně tablety. Rozměr: průměr cca 9 mm.

Pixoroso 10 mg/8 mg potahované tablety

Světle hnědožluté kulaté, bikonvexní potahované tablety s označením S2 na jedné straně tablety. Rozměr: průměr cca 11 mm.

Pixoroso 20 mg/4 mg potahované tablety

Oranžovo-růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety s označením S3 na jedné straně tablety. Rozměr: průměr cca 11 mm.

Pixoroso 20 mg/8 mg potahované tablety

Tmavě růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety s označením S4 na jedné straně tablety. Rozměr: průměr cca 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pixoroso je indikován jako substituční léčba u těch pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni současným podáváním rosuvastatinu a perindoprilu ve stejné dávce jako v kombinaci k léčbě hypertenze u dospělých pacientů, u nichž se odhaduje vysoké riziko první kardiovaskulární příhody (pro prevenci závažných kardiovaskulárních příhod) nebo s jedním z následujících souběžných stavů:

- primární hypercholesterolemie (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo smíšená dyslipidémie (typ IIb),
- homozygotní familiární hypercholesterolemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Obvyklé dávkování je jedna potahovaná tableta jednou denně.

Fixní kombinace dávek není vhodná pro počáteční terapii.

Pokud je nutná změna dávkování, je třeba provést titraci s jednotlivými složkami.

Během léčby přípravkem Pixoroso mají pacienti pokračovat ve standardní dietě snižující cholesterol.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Pixoroso může být podáván pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami (viz bod 4.4). Použití rosuvastatinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikováno pro všechny dávky (viz body 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Pixoroso podle funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Pixoroso má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater. Přípravek Pixoroso je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

U subjektů se skóre dle Childa a Pugh 7 nebo nižším nedošlo k žádnému zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Zvýšená systémová expozice však byla pozorována u subjektů se skóre dle Childa a Pugh 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba zvážit posouzení funkce ledvin (viz bod 4.4). U pacientů se skóre dle Childa a Pugh vyšším než 9 nejsou žádné zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost použití u dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné informace. Z tohoto důvodu se podání dětem a dospívajícím nedoporučuje.

Rasa

U pacientů asijského původu byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Genetické polymorfismy

O specifických typech genetických polymorfismů je známo, že mohou vést ke zvýšené expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých jsou známy takové specifické typy polymorfismů, se doporučuje nižší denní dávka rosuvastatinu.

Souběžná léčba

Rosuvastatin v přípravku Pixoroso je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je přípravek Pixoroso podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci rosuvastatinu v důsledku interakcí s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin a některé inhibitory proteázy včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem, a/nebo tipranavirem; viz

bodů 4.4 a 4.5). Kdykoli je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby, a pokud je to nutné, zvážit dočasné ukončení léčby přípravkem Pixoroso. V situacích, kdy je souběžné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Pixoroso nezbytné, mají být pečlivě zváženy přínos a riziko souběžné léčby a úprava dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5). Pokud je nutná změna dávkování, je třeba provést titraci s jednotlivými složkami.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Pixoroso má být podáván jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakýkoli jiný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto léčivého přípravku uvedenou v bodě 6.1;
- Angioedém spojený s předchozí léčbou ACE inhibitory v anamnéze;
- Dědičný nebo idiopatický angioedém;
- Aktivní onemocnění jater včetně nevysvětlitelné přetrvávající zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při jakémkoli zvýšení sérových aminotransferáz překračujících trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN);
- U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min);
- Významná bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza arterie jediné funkční ledviny (viz bod 4.4);
- U pacientů s myopatií;
- U pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5),
- U pacientů dostávajících souběžně cyklosporin;
- Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1);
- Současné užívání s léčbou sakubitril/valsartanem. Přípravek Pixoroso nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5);
- Mimetělní ošetření vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5);
- Během těhotenství a laktace u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají vhodná antikoncepční opatření (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění a opatření týkající se rosuvastatinu a perindoprilu se vztahují na přípravek Pixoroso.

Účinky na játra

Podobně, jako je tomu při použití jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je třeba rosuvastatin používat s opatrností u pacientů, kteří konzumují nadměrná množství alkoholických nápojů a/nebo kteří mají v anamnéze onemocnění jater. Doporučuje se, aby se testy jaterních funkcí prováděly před zahájením léčby a 3 měsíce po nasazení léčby rosuvastatinem.

Vzácně byly ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje do fulminantní jaterní nekrózy a (někdy) smrti. Mechanismus tohoto syndromu není znám.

Vzhledem k účinku rosuvastatinu a perindoprilu je přípravek Pixoroso kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo nevysvětlitelným přetrvávajícím zvýšením sérových aminotransferáz přesahujícím trojnásobek horní hranice normálu (viz bod 4.3). Přípravek Pixoroso má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater a u pacientů, kteří konzumují značné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater. Pokud je nutná změna dávkování, je třeba provést titraci s jednotlivými složkami.

Pacienti užívající přípravek Pixoroso, u kterých se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají léčbu přípravkem Pixoroso přerušit a být náležitě sledováni lékařem (viz bod 4.8).

Účinky na kosterní svalstvo

Účinky na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza, byly hlášeny u pacientů léčených rosuvastatinem při všech dávkách a zejména při dávkách > 20 mg. Byly hlášeny velmi vzácné případy rhabdomyolýzy při použití ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy. Nelze vyloučit farmakodynamickou interakci (viz bod 4.5) a při kombinovaném použití je nutná opatrnost.

Rosuvastatin, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. Takové faktory zahrnují:

- poruchu funkce ledvin
- hypothyroidismus
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných poruch svalstva
- předcházející anamnézu muskulární toxicity jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátu
- nadměrné pití alkoholu
- věk > 70 let
- situace, při kterých může nastat zvýšení hladin v krevní plazmě (viz body 4.2, 4.5 a 5.2)
- souběžné užívání fibrátů.

U těchto pacientů se má zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se klinické sledování. Pokud jsou výchozí hladiny CK významně zvýšené (> 5×ULN), nemá se léčba zahajovat.

Stanovení hodnoty kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po namáhavém cvičení nebo za přítomnosti některé pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení hladin CK, která může ovlivnit interpretaci výsledků. Pokud jsou významně zvýšené výchozí hladiny CK (> 5×ULN) je třeba provést ověřovací test během 5–7 dnů. Pokud opakovaný test potvrzuje výchozí hladiny CK > 5×ULN, nemá se léčba zahajovat.

Během léčby

Pacienti mají být požádáni, aby ihned hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zejména pokud jsou spojené s nevolností nebo zvýšenou teplotou. U těchto pacientů by se měla stanovit hladina CK. Pokud jsou hladiny CK význačně zvýšené (> 5×ULN) nebo pokud jsou svalové symptomy závažné a způsobují během dne obtíže (dokonce i když jsou hladiny CK ≤ 5×ULN), je třeba terapii přerušit. Pokud symptomy odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby rosuvastatinem nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pečlivě pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hladinu CK. Velmi vzácně byly hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po ukončení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvávají navzdory přerušení léčby statiny.

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Pixoroso musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Souběžné užívání s jinými léčivými přípravky

V klinickém hodnocení přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci rosuvastatinu s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní sval. Byl však pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatie u pacientů dostávajících jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové (například gemfibrozil), cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, proteasovými inhibitory a makrolidovými antibiotiky. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie při souběžném podávání s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se kombinace rosuvastatinu a gemfibrozilu nedoporučuje. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním rosuvastatinu a fibrátů nebo niacinu má být pečlivě zvážen oproti potenciálnímu riziku těchto kombinací. Dávka 40 mg je se souběžným užíváním fibrátu kontraindikována (viz bod 4.5 a bod 4.8.).

Přípravek Pixoroso se nesmí podávat souběžně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících souběžně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů. Léčbu statinem je možné znovu zahájit sedm dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit souběžné podávání přípravku Pixoroso a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rosuvastatin se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (například sepse, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy; nebo nekontrolované záchvaty).

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku Pixoroso okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Pixoroso rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Pixoroso již nikdy znovu zahajovat.

Inhibitory proteáz

Zvýšená systémová expozice rosuvastatinu byla pozorována u subjektů užívajících rosuvastatin souběžně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem. Pozornost má být věnována jak prospěchu snižování hladiny lipidů pomocí rosuvastatinu u pacientů s HIV léčených inhibitory proteázy, tak potenciálnímu zvýšení plazmatické koncentrace rosuvastatinu při zahájení a titraci dávek rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteázy. Souběžné užívání s inhibitory proteázy se nedoporučuje, pokud dávka rosuvastatinu není upravena (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Terapie statiny musí být přerušena při podezření, že u pacienta vznikne intersticiální plicní onemocnění.

Pacienti s onemocněním diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi, a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad redukcí kardiovaskulárního rizika a nemá být proto důvodem pro ukončení léčby statiny. Riziková pacienta (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními. Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetes mellitus 2,8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3 % u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů s hodnotami glykémie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

U diabetických pacientů léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být během prvního měsíce léčby ACE inhibítorem pečlivě sledována glykémie (viz bod 4.5).

Stabilní ischemická choroba srdeční

Pokud dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (závažné nebo nezávažné) během prvního měsíce léčby přípravkem Pixoroso, má být před pokračováním léčby provedeno pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika.

Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je vzácná u pacientů s hypertenzí bez komplikací a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nebo bez přidružené nedostatečnosti ledvin. To je pravděpodobnější u pacientů s vážnějším stupněm srdečního selhání, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, u pacientů s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem (viz body 4.2 a 4.8).

Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž výrazná hypotenze může vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě. Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a může být nutná intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě přípravkem Pixoroso dojít k dalšímu snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek je očekávaný a obvykle není důvodem k přerušení léčby. Pokud začne být hypotenze symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo vysazení přípravku Pixoroso.

Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako i jiné inhibitory ACE má být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, jako např. aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin

V případech těžkého poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je léčba kontraindikována. Přípravek Pixoroso není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami (viz bod 4.2).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie solitérní ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U těchto pacientů má být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika mají být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem Pixoroso má být monitorována funkce ledvin.

U některých hypertonických pacientů bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné – zvláště pokud byl perindopril podáván souběžně s diuretikem. To je pravděpodobnější u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin. Může být nutné snížení dávky jednotlivých složek a/nebo vysazení diuretika a/nebo přípravku Pixoroso.

U pacientů léčených vysokými dávkami rosuvastatinu, zejména 40 mg, byla pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie většinou tubulárního původu, která byla ve většině případů přechodného nebo občasného charakteru. Nebylo zjištěno, že by proteinurie byla známkou akutního nebo progresivního renálního onemocnění (viz bod 4.8).

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a souběžně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Transplantace ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Pixoroso pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Renovaskulární hypertenze

U pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie jediné funkční ledviny, kteří jsou léčeni ACE inhibitory, existuje zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience (viz bod 4.3). Příspěvajícím faktorem může být léčba diuretiky. Ke ztrátě funkce ledvin může dojít pouze s malými změnami sérového kreatininu i u pacientů s jednostrannou stenózou renální arterie.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání epinefrinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitory ACE mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován pomocí vyšetřovacích metod zahrnujících CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

Souběžné podávání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s NEP inhibitory (např. racekadotrilem), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktické reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí natrium-dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých) se projeví anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů bylo těmto reakcím zamezeno dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objevily.

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících

inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které – v několika málo případech – neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka).

Rasa

Farmakokinetické studie ukazují zvýšení expozice rosuvastatinu u asijských subjektů ve srovnání s bělochy (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. Stejně jako jiné inhibitory ACE i perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertonických pacientů.

Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být vzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může perindopril blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba má být vysazena jeden den před zákrokem. Pokud se vyskytne hypotenze a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, je možná korekce zvýšením cirkulujícího objemu.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory, včetně perindoprilu, bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří porucha funkce ledvin, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a pacienti užívající kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium, včetně náhražek soli; nebo pacienti užívající jakékoli jiné léčivé látky zvyšující draslík v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu. Užívání doplňků stravy obsahující kalium, kalium šetřících diuretik nebo náhražek solí obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku.

Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud je souběžné užívání výše uvedených látek považováno za vhodné, mají být užívány s opatrností a za pravidelného monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

Kombinace lithia

Kombinace lithia a perindoprilu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Kalium-šetřící léky, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík

Kombinace perindoprilu a kalium-šetřících léků, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání

ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s přípravkem Pixoroso a jinými léky, ačkoli studie byly provedeny samostatně s rosuvastatinem a perindoprilem. Výsledky těchto studií jsou uvedeny níže.

Související s rosuvastatinem

Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

Inhibitory transportních proteinů: Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání rosuvastatinu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Cyklosporin: Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení AUC rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Souběžné podávání nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Proteázové inhibitory: Souběžné podávání rosuvastatinu a proteázového inhibitoru může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je mechanismus interakce neznámý (viz Tabulka 1). Například, ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinačního přípravku dvou proteázových inhibitorů (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno se 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp. C_{max} v ustáleném stavu. Souběžné užívání rosuvastatinu a některých proteázových inhibitorů je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Gemfibrozil a další přípravky na snížení hladiny lipidů: Souběžné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke 2násobným hodnotám C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů (> nebo rovné 1 g/den), zvyšují riziko myopatie při podávání souběžně s inhibitorem HMG-CoA reductázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávka 40 mg rosuvastatinu je při souběžném užívání fibrátu kontraindikována (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

Ezetimib: Souběžné podávání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (Tabulka 1). Farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem vyjádřené jako nežádoucí účinky nemohou být vyloučeny (viz bod 4.4).

Antacida: Souběžné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl studován.

Erythromycin: Souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC a 30% snížení C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibítoem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1): Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými tím, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné nebo vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání rosuvastatinu 40 mg podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. 20mg dávka rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10mg dávka rosuvastatinu v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem (3,1násobné zvýšení).

Tikagrelor: Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoli přesný mechanismus účinku není znám, v některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze.

Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné snižovat úvodní dávku, avšak je třeba opatrnosti při zvýšení dávky rosuvastatinu nad 20 mg.

Tabulka 1. Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) OD po dobu 15 dnů	10 mg jednorázově	7,4násobný ↑
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dnů	5 mg jednorázově	3,8násobný ↑
Atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, jednorázově	2,9násobný ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dní	10 mg, jednorázově	2,8násobný ↑
Teriflunomid	Není dostupné	2,5násobný ↑

Tabulka 1. Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jednorázově	2,3násobný ↑
Glekaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
Tafamidis 61 mg BID dny 1 & 2, dále OD dny 3 až 9	10 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
Kapmatinib 400mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
Klopidogrel 300 mg iniciační dávka, pokračující dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
Fostamatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
Tipranavir 500 mg/ ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**
Snižování AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓

*Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem.
Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu.
Zvýšení je uvedeno jako “↑”, snížení jako “↓”.
**Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.
AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně, QOD = obden

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace neměli klinicky významný vliv na AUC rosuvastatinu při souběžném podávání: aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dnů; fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dnů; flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dnů; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dnů; ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dnů; rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dnů; silymarin 140 mg TID po dobu 5 dnů.

Vliv rosuvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulantia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušování

léčby rosuvastatinem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

Perorální antikoncepce/substituční hormonální léčba (HRT): Souběžné podávání rosuvastatinu a perorální antikoncepce vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících souběžně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

Jiné léčivé přípravky:

Digoxin: Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s digoxinem.

Kyselina fusidová: Studie interakcí s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při souběžném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. Viz také bod 4.4.

Související s perindoprilem

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Léky způsobující hyperkalemii

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může během léčby perindoprilem objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Souběžná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3):

Aliskiren: U pacientů s diabetem nebo zhoršením funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mimotělní léčba: Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Souběžné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Aliskiren:

U jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin, se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidity a mortality.

Souběžná léčba inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin: V literatuře bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo diabetem s konečným orgánovým poškozením, je souběžná léčba inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkce (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) má být limitována na individuální definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin: Riziko zvýšených nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), kalium (soli): Hyperkalémie (potenciálně letální), zejména při současné poruše funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky není doporučena (viz bod 4.4). Pokud je současné podávání přesto indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání viz níže.

Lithium: Při souběžném podávání s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicity. Podávání perindoprilu souběžně s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, sérové hladiny lithia mají být pečlivě monitorovány (viz bod 4.4).

Souběžné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika): Epidemiologické studie naznačily, že souběžné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladiny krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobněji během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Baklofen: Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a v případě potřeby upravte dávkování antihypertenziva.

Draslík nešetřící diuretika: Pacienti, kteří užívají diuretika, zejména ti, u kterých je deplece objemu a/nebo solí, mohou po zahájení terapie inhibitory ACE zaznamenat nadměrné snížení krevního tlaku. Možnost hypotenzních účinků lze omezit přerušением podávání diuretika, zvýšením objemu tekutin nebo příjmem soli před zahájením léčby nízkými a postupně stoupajícími dávkami perindoprilu. U arteriální hypertenze, kdy předchozí diuretická léčba mohla vyvolat depleci solí/objemu, musí být diuretikum vysazeno před zahájením léčby inhibitory ACE a následně může být znovu zahájeno podávání draslík nešetřícího diuretika, nebo musí být podávání inhibitoru ACE zahájeno nízkou dávkou a jejím postupným zvyšováním. U městnavého srdečního selhání léčeného diuretikem má být léčba inhibitory ACE zahájena velmi nízkými dávkami, nejlépe po snížení dávky podávaného draslík nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

Draslik šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton): U eplerenonu nebo spironolaktonu v dávkách 12,5 mg až 50 mg denně s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 % a předchozí léčbě inhibitory ACE a kličkovými diuretiky existuje riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zejména pokud nejsou dodržována preskripční doporučení pro tuto kombinaci.

Před zahájením kombinované léčby je třeba ověřit nepřítomnost hyperkalemie a poruchy funkce ledvin. Doporučuje se pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie, a to jednou týdně během prvního měsíce léčby, a dále jednou měsíčně.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den: Pokud jsou ACE inhibitory podávány souběžně s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID), může se projevit oslabení antihypertenzního účinku. Souběžné podávání ACE inhibitorů a nesteroidních antiflogistik může způsobovat zvýšené riziko zhoršení renální funkce včetně možného akutního renálního selhání a zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, zejména u pacientů, u kterých již byla renální funkce zhoršená. Tato kombinace se má podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba monitorovat jejich renální funkce po zahájení léčby a poté pravidelně.

Souběžné užívání vyžadující určitou opatrnost:

Antihypertenziva a vazodilatační léčiva: Souběžné užívání těchto přípravků může zvyšovat hypotenzní účinky perindoprilu. Souběžné užívání s nitroglycerinem a ostatními nitráty či jinými vazodilatačními léčivy může dále snižovat krevní tlak

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika: Současné užívání určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Sympatomimetika: Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

Zlato: U pacientů léčených injekčními přípravky zlata (natrium-aurothiomalát) souběžně s terapií inhibitory ACE včetně perindoprilu byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnující zrudnutí tváře, nevolnost, zvracení a hypotenzi).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Pixoroso používat vhodné antikoncepční metody (viz bod 4.3).

Těhotenství

Na základě existujících údajů s jednotlivými složkami, jak je popsáno níže, je přípravek Pixoroso během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Rosuvastatin

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech poskytují omezené důkazy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jestliže pacientka během užívání tohoto přípravku otěhotní, je třeba léčbu ihned přerušit.

Perindopril

Epidemiologické údaje ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou průkazné; avšak malé zvýšení rizika nelze vyloučit.

Pokud je pokračující léčba inhibitory ACE nezbytná, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní způsoby antihypertenzní léčby, které mají dobře ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Když je těhotenství diagnostikováno, má být léčba inhibitory ACE ihned

ukončena, a je-li to vhodné, má se zavést alternativní léčba.

Expozice léčbě inhibitory ACE během druhého a třetího trimestru vyvolává u lidí fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardaci osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud by expozice inhibitoru ACE nastala od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být pečlivě sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Na základě existujících údajů s jednotlivými složkami, jak je popsáno níže, je přípravek Pixoroso během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Rosuvastatin

Omezené údaje z publikovaných zpráv naznačují, že rosuvastatin je přítomen v lidském mateřském mléce. Rosuvastatin se vylučuje do mléka potkanů. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojence.

Perindopril

Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně užívání perindoprilu během kojení, perindopril se nedoporučuje a jsou vhodnější alternativní způsoby léčby s lépe ověřenými bezpečnostními profily v období kojení, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o fertilitě při používání přípravku Pixoroso.

Nejsou známy žádné účinky na fertilitu po použití rosuvastatinu.

Perindopril nemá žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Pixoroso na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

Podle farmakodynamických vlastností přípravku se nepředpokládá, že by rosuvastatin ovlivňoval tyto schopnosti.

Perindopril nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zvláště na začátku léčby nebo v kombinaci s jiným antihypertenzivem.

V důsledku toho může být u pacientů užívajících přípravek Pixoroso narušena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

Nežádoucí účinky pozorované při užívání rosuvastatinu jsou obecně mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu rosuvastatinem přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů.

Bezpečnostní profil perindoprilu odpovídá bezpečnostnímu profilu ACE inhibitorů: nejčastěji hlášené nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a pozorované u perindoprilu jsou: závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy vidění, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během léčby rosuvastatinem a perindoprilem nebo podávanými samostatně a seřazené podle MedDRA klasifikace podle tělesného systému a podle frekvence podle následující konvence:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence	
		Rosuvastatin	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	-	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie	-	Méně časté*
	Agranulocytóza nebo pancytopenie	-	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie	-	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce, včetně angioedému	Vzácné	-
Endokrinní poruchy	Diabetes mellitus ¹	Časté	-
	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyperkalemie, reverzibilní po vysazení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Změny nálad	-	Méně časté
	Poruchy spánku	Není známo	Méně časté
	Zmatenost	-	Velmi vzácné
	Deprese	Není známo	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté
	Parestezie	-	Časté
	Dysgeuzie	-	Časté
	Somnolence	-	Méně časté*
	Synkopa	-	Méně časté*
	Periferní neuropatie	Není známo	-
	Polyneuropatie	Velmi vzácné	-
	Ztráta paměti	Velmi vzácné	-
	Cévní mozková příhoda možná sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Myasthenia gravis	Není známo	-	
Poruchy oka	Postižení zraku	-	Časté
	Oční forma myastenienie	Není známo	-
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	-	Časté
	Tinitus	-	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	-	Méně časté*
	Tachykardie	-	Méně časté*

	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Arytmie	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, možná sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	-	Časté
	Vaskulitida	-	Méně časté*
	Zrudnutí	-	Vzácné
	Raynaudův fenomén	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel (viz bod 4.4)	Není známo	Časté
	Dyspnoe	Není známo	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté
	Průjem	Není známo	Časté
	Dyspepsie	-	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	-	Časté
	Sucho v ústech	-	Méně časté
	Pankreatitida	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Žloutenka	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus	Méně časté	Časté
	Vyrážka	Méně časté	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Angioedém (viz bod 4.4)	-	Méně časté
	Hyperhidróza	-	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	-	Méně časté*
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné*
	Erythema multiforme	-	Velmi vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo	-
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Není známo	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	-	Časté
	Artralgie	Velmi vzácné	Méně časté*
	Myalgie	Časté	Méně časté*
	Myopatie (včetně myositidy)	Vzácné	-
	Rhabdomyolýza	Vzácné	-
	Lupus-like syndrom	Vzácné	-
	Ruptura svalu	Vzácné	-
	Poškození šlach, někdy komplikované rupturou	Není známo	-
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie	Není známo	-
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Vzácné

	Anurie/oligurie	-	Vzácné
	Hematurie	Velmi vzácné	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	-	Méně časté
	Gynekomastie	Velmi vzácné	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	Časté
	Bolest na hrudi	-	Méně časté*
	Malátnost	-	Méně časté*
	Periferní edém	Není známo	Méně časté*
	Pyrexie	-	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšená hladina urey v krvi		Méně časté*
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Zvýšená hladina jaterních enzymů	Vzácné	Vzácné
	Snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

*Frekvence vypočítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

Další informace vztahující se k rosuvastatinu

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Účinky na ledviny: U pacientů léčených rosuvastatinem byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u < 1 % pacientů léčených 10 mg a u přibližně 3 % pacientů léčených 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie z negativního nálezu na +). V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spontánnímu snížení nebo vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a dosavadního poregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie, podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní svalstvo: Účinky na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez renálního selhání, byly hlášeny u pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách a zejména při dávkách > 20 mg.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup hladin kreatinkinázy (CK). Ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud jsou zvýšené hladiny CK (> 5×ULN), je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra: Podobně, jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, byl u malého počtu pacientů pozorován na dávce závislý vzestup aminotransferáz; ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- sexuální dysfunkce
- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny

(viz bod 4.4)

Četnost hlášení rhabdomyolýzy, těžkých ledvinových a jaterních nežádoucích účinků (zahrnujících hlavně zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz), je vyšší při dávce 40 mg.

Další informace vztahující se k perindoprilu

Klinické studie

Během randomizovaného období studie EUROPA byly sbírány pouze závažné nežádoucí příhody. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u malého počtu pacientů: u 16 (0,3 %) z 6 122 pacientů léčených perindoprilem a u 12 (0,2 %) z 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné intolerance odstoupilo více pacientů, kteří dostávali perindopril než ze skupiny na placebo, 6,0 % (n=366) oproti 2,1 % (n=129).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování přípravkem Pixoroso u lidí.

Rosuvastatin:

Příznaky a léčba

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování rosuvastatinem. Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření mají být symptomatická a podle potřeby podpůrná. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatinínázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

Perindopril:

Příznaky:

Symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytové poruchy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Léčba:

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud nastane hypotenze, má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li to možné, lze též uvážit léčbu infuzí angiotenzinu II a/nebo intravenózní podání katecholaminů. Perindopril se může odstraňovat ze systémové cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikován kardiostimulátor. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální známky, sérové koncentrace elektrolytů a kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, kombinace s jinými léčivy, ATC kód: C10BX21.

Přípravek Pixoroso je kombinací rosuvastatinu, selektivního a kompetitivního inhibitoru HMG-CoA reduktázy, a tert-butylaminové soli perindoprilu, inhibitoru enzymu konvertujícího angiotenzin. Jeho farmakologické vlastnosti jsou odvozeny od vlastností každé ze složek užívaných samostatně.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy, enzymu, který určuje rychlost přeměny 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárním místem působení rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán pro snižování cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a katabolismus LDL a inhibuje syntézu VLDL v játrech. Tím snižuje celkový počet částic VLDL a LDL.

Rosuvastatin snižuje zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triacylglycerolů a zvyšuje HDL-cholesterol. Rovněž snižuje ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz Tabulka 2). Rosuvastatin rovněž snižuje poměry LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C a nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 2 Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typu IIa a IIb) (upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)

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

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a udržuje se dále.

Perindopril

Perindopril je inhibitor enzymu, který přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II (enzym přeměňující angiotenzin ACE). Tento přeměňující enzym neboli kinasa je exopeptidasa, která umožňuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a způsobuje degradaci vazodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické reninové aktivity (inhibicí negativní zpětné vazby při uvolňování enzymu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku snížení krevního tlaku inhibitory ACE a je částečně odpovědný za jejich určité vedlejší účinky (například kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu perindoprilátu. Ostatní metabolity nevykazují žádnou inhibici aktivity ACE *in vitro*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Morbidity a mortalita při podávání přípravku Pixoroso nebyla studována.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici

a pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidelines“ Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (< 3 mmol/l).

Ve velké studii s pacienty s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie byl rosuvastatin podáván celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a léčbu s ohledem na její cíle. Po titraci dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. Třicet tři procent pacientů dosáhlo směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL C (< 3 mmol/l).

V rámci titrace vhodné dávky přípravku v otevřené studii byla hodnocena odpověď 42 pacientů (včetně 8 pediatrických pacientů) s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin v dávce 20 mg až 40 mg. Ve sledované populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

V klinických studiích s omezeným počtem probandů, bylo prokázáno, že rosuvastatin v kombinaci s fenofibrátem má aditivní účinek na snižování hladiny triacylglycerolů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo zařazeno celkem 984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (definováno jako riziko < 10 % v následujících 10 letech podle Framinghamské studie), průměrnou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) a subklinickými známkami aterosklerózy (měřením tloušťky intima-media karotidy – CIMT). Pacienti byli randomizováni do ramene s rosuvastatinem v dávce 40 mg jednou denně nebo ramene s placebem a sledování po dobu 2 roků. Rosuvastatin významně zpomaloval riziko progresu maximální hodnoty CIMT ve 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o minus 0,0145 mm/rok (95% interval spolehlivosti - 0,0196; - 0,0093; $p < 0,0001$). Změna oproti výchozí hodnotě byla minus 0,0014 mm/rok (- 0,12 %/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin oproti progresi plus 0,0131 mm/rok (1,12 %/rok, $p < 0,0001$) pro placebo. Nebyla zjištěna přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních příhod. Studovaná populace ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu rosuvastatinem v dávce 40 mg. Dávka 40 mg má být předepisována pouze pacientům s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

Vliv rosuvastatinu na výskyt těžkých kardiovaskulárních příhod na podkladě aterosklerózy byl hodnocen u 17 802 mužů (≥ 50 let) a žen (≥ 60 let) ve studii „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER).“

Účastníci studie byli náhodně randomizováni do skupiny, které bylo podáváno placebo ($n = 8\ 901$), nebo rosuvastatin 20 mg denně ($n = 8\ 901$) a byli sledováni po průměrnou dobu 2 let.

Koncentrace LDL-cholesterolu se snížila o 45 % ($p < 0,001$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem.

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie > 20 % (1 558 pacientů) byl významně snížen cílový kombinovaný parametr kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,028$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1 000 pacientoroků dosáhlo 8,8. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,193$). V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie ≥ 5 % (9 302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,0003$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1 000 pacientoroků. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila

($p = 0,076$).

Ve studii JUPITER bylo celkem 6,6 % pacientů ve skupině užívající rosuvastatin a 6,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo, kteří přerušili léčbu v důsledku projevů nežádoucích příhod. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které vedly k přerušení léčby, byly: myalgie (0,3 % rosuvastatin; 0,2 % placebo), bolest břicha (0,03 % rosuvastatin; 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatin; 0,03 % placebo). Nejčastějšími nežádoucími příhodami s frekvencí vyšší, než u placebo byly: infekce močových cest (8,7 % rosuvastatin; 8,6 % placebo), nazofaryngitida (7,6 % rosuvastatin; 7,2 % placebo), bolest zad (7,6 % rosuvastatin; 6,9 % placebo) a myalgie (7,6 % rosuvastatin; 6,6 % placebo).

Perindopril

Perindopril je účinný při všech stupních hypertenze: mírná, středně závažná, závažná; bylo pozorováno snížení systolického i diastolického krevního tlaku vleže na zádech i ve stoje.

Perindopril snižuje periferní vaskulární rezistenci, čímž způsobuje snížení krevního tlaku. Následkem toho vzrůstá periferní krevní průtok bez ovlivnění srdeční tepové frekvence.

Renální krevní průtok obvykle stoupá, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) zůstává obvykle nezměněná.

Antihypertenzní aktivita je maximální mezi 4. a 6. hodinou po podání jedné dávky a přetrvává po dobu alespoň 24 hodin; účinky v čase minimální účinnosti dosahují zhruba 87–100 % hodnot v čase maximální účinnosti.

Pokles krevního tlaku nastává rychle. U pacientů vykazujících odpověď se normalizace dosahuje během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Přerušení léčby nevede k žádnému rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U lidí bylo zjištěno, že perindopril vykazuje vazodilatační vlastnosti. Zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

Doplňková terapie thiazidovým diuretikem vytváří aditivní typ synergie. Kombinace ACE inhibitoru a thiazidu také snižuje riziko hypokalémie vyvolané diuretiky.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) data z klinických studií

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o přípravku Pixoroso u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pixoroso u všech podskupin pediatrické populace v prevenci kardiovaskulárních příhod a v léčbě dyslipidemie a hypertenze (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrické populaci).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Týkající se rosuvastatinu

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo asi za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

Distribuce

Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem cholesterolu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace

Rosuvastatin je částečně metabolizován (přibližně 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylmethylmetabolit a lakton. N-desmetylmethylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibitori HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace

Přibližně 90 % rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je asi 20 hodin. Poločas eliminace se nemění s rostoucí dávkou přípravku. Hodnota geometrického průměru plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita

Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakokinetických parametrech.

Věk a pohlaví

Věk a pohlaví nemá vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých.

Rasa

Farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} u asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

Porucha funkce ledvin

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce jater

Ve studii u pacientů s různým stupněm jaterního poškození nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců se skóre dle Childa a Pugh 7 a méně. U dvou jedinců se skóre dle Childa a Pugh 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se skóre dle Childa a Pugh vyšším než 9.

Genetický polymorfismus

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reductázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s vyšší expozicí (AUC) rosuvastatinu ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

Týkající se perindoprilu

Absorpce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximální koncentrace dosahuje během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Biotransformace

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3–4 hodiny po podání.

Konzumace potravy snižuje konverzi na perindoprilát a tím i biologickou dostupnost, proto je třeba perindopril podávat perorálně ve formě jedné dávky, ráno před jídlem.

Linearita

Mezi dávkou perindoprilu a jeho plazmatickou koncentrací byla prokázána lineární závislost.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je ale závislá na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát je vylučován močí a terminální poločas nenasázané frakce je přibližně 17 hodin, vyústující po 4 dnech v rovnovážný stav.

Starší pacienti

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a rovněž u pacientů se srdečním či renálním selháním.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování při renální insuficienci je žádoucí v závislosti na stupni postižení (clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

Pacienti s cirhózou

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: jaterní clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S přípravkem Pixoroso nebyly provedeny žádné preklinické studie.

Týkající se rosuvastatinu

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, zahrnují: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

Týkající se perindoprilu

Chronická toxicita

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

Reprodukční toxikologie a účinky na fertilitu

Studie reprodukční toxicity (potkani, myši, králíci a opice) nevykazovaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. Avšak u inhibitorů ACE jako skupiny se ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita nebyla narušena u samců ani u samic potkanů.

Kancerogeneze, mutageneze

Ve studiích *in vitro* nebo *in vivo* nebyla pozorována žádná mutagenita. V dlouhodobých studiích u potkanů a myši nebyla pozorována žádná karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Kros повідon (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva

- Pixoroso 10 mg/4 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek

- Pixoroso 10 mg/8 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)

- Pixoroso 20 mg/4 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

- Pixoroso 20 mg/8 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr OPA/Al/PVC/Al: 10, 30, 60, 90 a 100 potahovaných tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pixoroso 10 mg/4 mg potahované tablety: 58/611/23-C

Pixoroso 10 mg/8 mg potahované tablety: 58/612/23-C

Pixoroso 20 mg/4 mg potahované tablety: 58/613/23-C

Pixoroso 20 mg/8 mg potahované tablety: 58/614/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 4. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.gov.cz).