

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pemiros 10 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety
Pemiros 20 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety
Pemiros 10 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety
Pemiros 20 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pemiros 10 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu), 4 mg perindopril-erbuminu odpovídající 3,34 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Pemiros 20 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu), 4 mg perindopril-erbuminu odpovídající 3,34 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Pemiros 10 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu), 8 mg perindopril-erbuminu odpovídající 6,68 mg perindoprilu a 2,5 mg indapamidu.

Pemiros 20 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu), 8 mg perindopril-erbuminu odpovídající 6,68 mg perindoprilu a 2,5 mg indapamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Pemiros 10 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety

Červenohnědé, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji, s vyraženým označením PIR1 na jedné straně tablety. Průměr: přibližně 7,5 mm.

Pemiros 20 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety

Narůžovělé, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji, s vyraženým označením PIR2 na jedné straně tablety. Průměr: přibližně 10 mm.

Pemiros 10 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety

Světlerůžové, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji, s vyraženým označením PIR3 na jedné straně tablety. Průměr: přibližně 10 mm.

Pemiros 20 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety

Světle růžovohnědé, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji, s vyraženým označením PIR4 na jedné straně tablety. Průměr: přibližně 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pemiros je indikován k prevenci závažných kardiovaskulárních příhod jako substituční terapie u dospělých pacientů s hypercholesterolemií a esenciální hypertenzí, u kterých jsou tyto rizikové faktory dostatečně kontrolovány perindoprilem/indapamidem užívaným jako dvousložková léková forma a rosuvastatinem jako jednosložkovou lékovou formou, podávanými současně ve stejné dávce jako v kombinaci, ale jako samostatné tablety.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Pemiros je jedna tableta denně, nejlépe ráno před jídlem.

Přípravek Pemiros není vhodný pro počáteční léčbu. Dávka přípravku Pemiros má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace, kterou je pacient kontrolován.

Pokud je nutná změna dávkování kterékoli z léčivých látek fixní kombinace, mají se jednotlivé složky znovu použít k určení dávkování.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být léčeni po zvážení funkce ledvin a reakce krevního tlaku. Před zahájením léčby je třeba sledovat funkci ledvin a hladinu draslíku. Počáteční dávka se poté upraví podle reakce krevního tlaku, zejména v případech deplece vody a elektrolytů, aby se zabránilo rychlému nástupu hypotenze.

Porucha funkce ledvin

Léčba je kontraindikována v případě středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 60 ml/min) není nutná úprava dávkování. Obvyklé lékařské sledování bude zahrnovat častou kontrolu hladin kreatininu a draslíku.

Porucha funkce jater

Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U subjektů se skóre dle Childa-Pugha 7 nebo nižším nebylo zjištěno zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Zvýšená systémová expozice však byla pozorována u subjektů se skóre dle Childa-Pugha 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba zvážit vyšetření funkce ledvin (viz bod 4.4). U subjektů se skóre dle Childa-Pugha nad 9 nejsou žádné zkušenosti.

Rasa

U pacientů asijského původu byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Dávka 40 mg rosuvastatinu je u těchto pacientů kontraindikována.

Genetické polymorfismy

Jsou známy specifické typy genetických polymorfismů, které mohou vést ke zvýšené expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých je známo, že mají tyto specifické typy polymorfismů, se doporučuje nižší denní dávka rosuvastatinu.

Dávkování u pacientů s predisponujícími faktory k myopatii

Doporučená počáteční dávka je 5 mg rosuvastatinu u pacientů s predisponujícími faktory k myopatii (viz bod 4.4).

Dávka 40 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3).

Současná léčba

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvýšit 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 body 4.4 a 4.5). Kdykoli je to možné, je třeba zvážit alternativní léčbu a v případě potřeby zvážit dočasné ukončení léčby rosuvastatinem. V situacích, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s rosuvastatinem nevyhnutelné, je třeba pečlivě zvážit přínos a riziko současné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Přípravek Pemiros nemá být používán u dětí a dospívajících, protože účinnost a snášenlivost přípravku Pemiros nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Způsob podání

Perorální podání. Tabletu je třeba zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na rosuvastatin, perindopril nebo jakýkoli jiný inhibitor ACE, indapamid nebo jakýkoli jiný sulfonamid nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioedém (Quinckeho edém) v anamnéze ve spojitosti s podáním ACE inhibitoru (viz bod 4.4).
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Souběžné užívání přípravku Pemiros s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s onemocněním diabetes mellitus (viz body 4.5 a 5.1).
- Hypokalemie.
- Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním.
- Středně těžká až těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) nebo pacienti na dialýze.
- Aktivní onemocnění jater včetně nevysvětlitelného, přetrvávajícího zvýšení sérových aminotransferáz a jakéhokoli zvýšení sérových aminotransferáz přesahujícího 3násobek horní hranice normálu (ULN).
- Hepatální encefalopatie.
- Pacienti s myopatií.
- Souběžné užívání s kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).
- Pacienti souběžně užívající cyklosporin.
- Těhotenství a laktace a u žen v reprodukčním věku nepoužívajících vhodné antikoncepční opatření.
- Souběžné užívání se sakubitrem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5).
- Mimetální léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována u pacientů s predisponujícími faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi tyto faktory patří:

- Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)
- Hypothyreoidismus
- Osobní nebo rodinná anamnéza dědičných poruch svalů
- Svalová toxicita při léčbě jiným inhibitorem HMG-CoA reduktázy nebo fibrátem v anamnéze
- Abúzus alkoholu
- Situace, kde může nastat zvýšená hladina v plazmě
- Asijští pacienti
- Souběžná léčba fibráty

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lithium

Kombinace lithia s kombinací perindoprilu a indapamidu se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie 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 existujícím poškození 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) (viz body 4.5 a 4.8).

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takových případech musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, aby se zajistilo úplné vymizení symptomů před propuštěním pacienta. 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, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest.

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento výskytu angioedému u černošské populace pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitorem 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 nauzeou a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy jako 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 užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než do 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Souběžné užívání jiných NEP inhibitorů (např. racecadotril), mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může zvýšit riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). Při zahájení léčby racecadotrilem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u pacienta, který již užívá inhibitor ACE, je nutná opatrnost.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). Inhibitory ACE mají být s opatrností používány u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a nemají být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž

je nutná jak léčba inhibitory ACE, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL

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

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a souběžně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zvaženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Primární hyperaldosteronismus

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

Hladiny draslíku

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, zejména v souvislosti s těžkou hypokalemií. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, jako jsou starší a/nebo podvyživení jedinci, kteří užívají či neužívají najednou více léků, pacienti s cirhózou, s edémem a ascitem, pacienti s koronárním onemocněním a pacienti se srdečním selháním. V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu. Pacienti s dlouhým QT intervalem jsou též riziková, ať je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, je pak predisponujícím faktorem pro vznik závažných arytmií, zvláště *torsade de pointes*, které mohou být fatální.

U všech výše uvedených situací je nutné častější sledování hladin draslíku. První měření má být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby.

Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu refrakterní, pokud není korigován sérový hořčík.

Kombinace perindoprilu a indapamidu nevylučuje možnost vzniku hypokalemie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jiných antihypertenziv s obsahem diuretika má být prováděno pravidelné sledování plazmatických hladin draslíku.

Hořčík v plazmě

Bylo prokázáno, že thiazidová a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

Draslík šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo náhrady solí obsahující draslík

Kombinace perindoprilu s draslík šetřícími léky, doplňky draslíku nebo náhradami solí obsahujícími draslík se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

Hyperkalemie

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání draslík šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru. Užívání doplňků draslíku, draslík šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku (viz bod 4.5). Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. Pokud je souběžně užívání těchto látek

považováno za nutné, doporučuje se opatrnost a pravidelné monitorování hladin draslíku v séru (viz bod 4.5).

Fotosenzitivita

U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovné zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

Porucha funkce ledvin

V případě středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je léčba přípravkem kontraindikována (viz body 4.2 a 4.3).

U některých hypertoniků bez již existujících zjevných stávajících renálních lézí, u nichž renální krevní testy svědčí o funkční renální insuficienci, má být léčba ukončena a případně znovu započata buď v nižší dávce, nebo podáním pouze jedné ze složek přípravku.

U těchto pacientů běžné lékařské prohlídky zahrnují časté sledování hladin draslíku a kreatininu, po dvou týdnech léčby a poté každé dva měsíce během období stabilní terapie. Renální selhání bylo zaznamenáno hlavně u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo souběžným renálním selháním zahrnujícím stenózu renální arterie.

Přípravek se obvykle nedoporučuje v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny.

U pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, zejména 40 mg, byla pozorována proteinurie zjištěná pomocí diagnostických proužků, převážně tubulárního původu, ve většině případů přechodná nebo intermitentní. Nebylo prokázáno, že by proteinurie byla prediktivní pro akutní nebo progresivní onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Četnost hlášení závažných renálních příhod je vyšší při dávce 40 mg. Během rutinního sledování pacientů léčených dávkou 40 mg je třeba zvážit vyšetření renálních funkcí.

Renální funkce a diuretika

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo jen minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dospělých osob). U starších pacientů má být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta podle Cockcroftova vzorce:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 0,814 \times \text{plazmatická hladina kreatininu}$$

kdy:

- věk je vyjádřen v letech,
- tělesná hmotnost v kg,
- plazmatická hladina kreatininu v μmol/l.

Tento vzorec odpovídá starším mužům a má být upraven pro ženy vynásobením výsledku 0,85.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby indapamidem působí snížení glomerulární filtrace. Výsledkem může být zvýšení hladin močoviny a kreatininu v krvi. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné důsledky pro pacienty s normální renální funkcí, může však dále zhoršit již preexistující poruchu funkce ledvin.

Hypotenze a deplece vody a elektrolytů

Existuje riziko náhlé hypotenze v přítomnosti stávající deplece sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie). Proto je nutné systematické sledování klinických příznaků deplece vody a elektrolytů, které se mohou objevit s interkurentní epizodou průjmu nebo zvracení. U těchto pacientů má být prováděno pravidelné sledování hladiny elektrolytů v plazmě.

Závažná hypotenze může vyžadovat podání intravenózní infuze fyziologického roztoku.

Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. Po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek přípravku.

Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů atd.)

Významná stimulace renin-angiotensin-aldosteronového systému byla pozorována zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní bezsodíkový režim nebo dlouhodobá diuretická léčba), u pacientů s iniciálním nízkým krevním tlakem, v případě stenózy renální arterie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem.

Blokáda tohoto systému inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu může tudíž způsobit, zvláště při prvním podání nebo během prvních dvou týdnů léčby, náhlý pokles krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu nasvědčujících funkční renální insuficienci. Občas může dojít k akutnímu nástupu, ačkoli jsou takové případy vzácné, a k proměnlivé době nástupu.

V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována.

Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ke ztrátě renálních funkcí pouze s minimální změnou sérového kreatininu může dojít i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

Léčbou renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu však mohou být přínosné u pacientů s renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korektivní chirurgický zákrok nebo u nichž chirurgický zákrok není možný.

Léčba perindopril/indapamidem u pacientů se známou nebo suspektní stenózou renální tepny má být zahájena za hospitalizace.

Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Inhibitory ACE mají být s opatrností používány u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory.

Kašel

Při užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu byl zaznamenán suchý kašel. Kašel je charakteristický svojí perzistencí a vymizením při vysazení léčby. Pokud se objeví tento symptom, je nutno počítat s možnou iatrogenní etiologií a může být zváženo pokračování léčby inhibitory ACE.

Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii (viz bod 4.8). Projevy mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta má být terapie statiny přerušena.

Poškození jater

Vzácně byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje do fulminantní jaterní nekrózy a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u kterých se projeví žloutenka nebo zřetelná elevace jaterních enzymů, mají přestat užívat inhibitor ACE a mají být přiměřeně léčebně sledováni (viz bod 4.8).

Hepatální encefalopatie

V případě poškození jaterních funkcí mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit, zejména při poruše rovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě ukončit.

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 mají v anamnéze onemocnění jater.

Doporučuje se, aby se testy jaterních funkcí prováděly před zahájením léčby a 3 měsíce po nasazení léčby. Podávání rosuvastatinu se má přerušit nebo se má snížit dávka, pokud je hladina sérových aminotransferáz vyšší než trojnásobek horní meze normálních hodnot.

Frekvence hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšenými hladinami jaterních aminotransferáz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávky 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypofunkcí štítné žlázy nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby rosuvastatinem léčit základní onemocnění.

Hladiny sodíku

Plazmatickou hladinu sodíku je nutné stanovit ještě před zahájením léčby, a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatický, a proto je nutné pravidelné sledování. Toto sledování musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9). Jakákoli diuretická léčba může vyvolat snížení hladin sodíků, které může mít velice závažné následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Souběžná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý.

Hladiny vápníku

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nediagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

Kyselina močová

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

Starší pacienti

Před zahájením léčby mají být vyšetřeny renální funkce a kalcemie. Úvodní dávka je obvykle následně přizpůsobena podle odpovědi krevního tlaku, zvláště v případě deplece vody a elektrolytů, aby se zabránilo náhlému nástupu hypotenze.

Pacienti se známou aterosklerózou

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní péče je třeba zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrální oběhovou nedostatečností, přičemž je třeba zahájit léčbu perindopilem v nízké dávce.

Diabetičtí pacienti

U pacientů s insulin-dependentním diabetem mellitem (spontánní tendence k vyšším hladinám draslíku), má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem musí být pečlivě monitorována glykemie, zejména během prvního měsíce léčby inhibitorem ACE (viz bod 4.5).

Sledování glykemie je nutné u nemocných s diabetem, zejména pokud jsou hladiny draslíku nízké.

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko je však převáženo redukcí kardiovaskulárního rizika statiny a nemá proto být důvodem pro ukončení léčby statiny. Riziková pacienti (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů, 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 majících hodnoty glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience

U pacientů s těžkým srdečním selháním (stupeň IV) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. U hypertoniků s koronární insuficiencí se nemá přerušovat léčba betablokatory: inhibitor ACE má být přidán k betablokátoru.

Etnické rozdíly

Stejně jako jiné inhibitory ACE i perindopril je zjevně 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 hypertoniků.

Farmakokinetické studie ukazují zvýšenou expozici rosuvastatinu u pacientů asijského původu ve srovnání s příslušníky bílé (kavkazské) populace (viz bod 4.2, bod 4.3 a bod 5.2).

Operace/anestezie

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu mohou vyvolat hypotenzi během anestezie, zvláště pokud má podávané anestetikum hypotenzní potenciál.

Proto se doporučuje, aby byla léčba dlouhodobě působícími inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, jako je perindopril, přerušena jeden den před operací, je-li to možné.

Sportovci

Sportovci si mají být vědomi, že přípravek obsahuje léčivou látku indapamid, která může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objeví během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

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. Podobně, jako je tomu s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy související s podáváním rosuvastatinu vyšší při dávce 40 mg.

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 Pemiros má být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá měřit po fyzické námaze nebo za přítomnosti některé pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení hodnot CK, která může zkreslit interpretaci výsledků. Pokud jsou významně zvýšené výchozí hladiny CK (> 5×ULN) je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dnů. Pokud opakovaný test potvrzuje výchozí hladiny CK > 5×ULN, nemá se léčba zahajovat.

Před léčbou rosuvastatinem

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

- poruchou funkce ledvin;
- hypofunkci štítné žlázy;
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných svalových poruch;
- dřívější anamnézu svalové toxicity jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátu;
- nadměrné pití alkoholu;
- věk nad 70 let;
- situace, při kterých může nastat zvýšení plazmatických hladin (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 ($> 5 \times \text{ULN}$), nemá se léčba zahajovat.

V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zejména pokud jsou spojené s nevolností nebo horečkou. U těchto pacientů se má stanovit hladina CK. Pokud jsou hladiny CK význačně zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$) nebo pokud jsou svalové symptomy závažné a způsobují během dne obtíže (i když jsou hladiny CK $\leq 5 \times \text{ULN}$), je třeba léčbu přerušit. Pokud symptomy ustoupí a dojde k úpravě hodnot CK, 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. Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po ukončení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává i po přerušení léčby statinem.

V klinickém hodnocení rosuvastatinu na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci 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 včetně gemfibrozilu, cyklosporinu, kyseliny nikotinové, azolových antimykotik, inhibitorů proteáz a makrolidových antibiotik. 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 potenciálním rizikům těchto kombinací. Dávky 30 mg a 40 mg jsou se souběžným užíváním fibrátu kontraindikovány (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

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

Přípravek Pemiros se nemá 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 několika fatálních) u pacientů užívajících souběžně kyselinu fusidovou v kombinaci se statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolest nebo citlivost svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze zvážit souběžné podávání přípravku Pemiros a kyseliny fusidové pouze v individuálních případech a pod pečlivým lékařským dohledem.

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.

Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin souběžně s inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Je třeba zvážit jak přínos snižování lipidů užíváním rosuvastatinu u pacientů s HIV, kteří užívají inhibitory proteáz, tak i potenciál pro zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu při zahajování léčby a zvyšování dávek rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Souběžné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu (viz body 4.2 a 4.5).

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. 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 Pemiros okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Pemiros rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Pemiros již nikdy znovu zahajovat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

Související s perindoprilem

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

Mimotělní léčba: Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí určitých 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, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Sakubitril/valsartan: Souběžné užívání perindoprilu 10 mg/indapamidu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu a ACE zvyšuje riziko angioedému. Léčba sakubitrilem/valsartanem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu 10 mg/indapamidu. Léčba perindoprilem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné použití se nedoporučuje:

Související s perindoprilem/indapamidem

Lithium: Při souběžném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Použití perindoprilu v kombinaci s indapamidem a lithia se

nedoporučuje, ale je-li taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé sledování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

Související s perindoprilem

Souběžná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotensin: Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s poškozením cílových orgánů je souběžná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotensin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibítoru ACE s antagonistou receptorů pro angiotensin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibítoru 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).

Aliskiren: U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidity a mortality (viz bod 4.4).

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

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol): U pacientů užívajících souběžně kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) může být zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Léky vyvolávající hyperkalemii: Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotensin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Draslík šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), draslík (soli draslíku): Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto souběžné použití indikováno, mají být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost“.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Související s perindoprilem/indapamidem

Baklofen: Zesílení antihypertenzního účinku. Sledování krevního tlaku a v případě nutnosti úprava dávky antihypertenziva.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den): Při souběžném podávání inhibítoru ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibítoru a neselektivních NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení souběžného podávání a periodicky poté.

Související s perindoprilem:

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

Draslík nešetřící diuretika: U pacientů užívajících diuretika, zvláště mají-li depleci objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Pravděpodobnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitorem ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem poté opět zahájena, nebo musí být léčba inhibitorem ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání, léčba inhibitorem ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, eventuelně po redukci dávky souběžně podávaného draslík nešetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitorem ACE.

Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton): S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 %, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, hrozí riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržení doporučení pro předepisování této kombinace.

Před zahájením používání kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.

Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

Racecadotril: Je známo, že inhibitory ACE (např. perindopril) způsobují angioedém. Toto riziko může být zvýšené, pokud je souběžně užíván racecadotril (lék používaný proti akutnímu průjmům).

mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus): U pacientů užívajících souběžně inhibitory mTOR může být zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Související s indapamidem

Léky vyvolávající torsades de pointes: Vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid s opatrností podáván souběžně s léky vyvolávajícími *torsades de pointes*, jako: antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid), antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol), některá neuroleptika: (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenony (droperidol, haloperidol), jiná neuroleptika (pimozid), jiné látky, jako je bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vinkamin i.v., methadon, astemizol, terfenadin. Prevence nízkých hladin draslíku a v případě potřeby korekce, sledování QT intervalu.

Léky snižující hladiny draslíku: Amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa: zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek). Sledování hladin draslíku a korekce v případě potřeby; zvláštní opatrnosti je třeba při léčbě digitalisem. Mají se používat nestimulační laxativa.

Digitalisové přípravky: Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu. Je doporučeno sledovat hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby upravit léčbu.

Alopurinol: Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

Souběžné použití vyžadující určitou opatrnost:

Související s perindopilem/indapamidem

Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika: zesílení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

Související s perindopilem:

Antihypertenziva a vazodilatancia: Souběžné užívání těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Souběžné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.

Alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid: Souběžné podávání inhibitorů ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).

Anestetika: Inhibitory ACE mohou prohloubit hypotenzní účinek některých anestetik (viz bod 4.4).

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Zvýšené riziko vzniku angioedému v důsledku snížení aktivity dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) u pacientů souběžně léčených inhibitorem ACE (viz bod 4.4).

Sympatomimetika: Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

Soli zlata: Nitritoidní reakce (symptomy zahrnují zčervenání v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a souběžně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

Související s indapamidem

Draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolakton, triamteren): Zatímco u některých pacientů je tato kombinace shledána prospěšnou, může se stále vyskytnout hypokalemie nebo hyperkalemie (zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo diabetem). Je třeba sledovat hladiny draslík v séru a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Metformin: Laktátová acidóza po podání metforminu, navozená možnou funkční renální insuficiencí v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště klíčkových diuretik. Metformin se nemá používat, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 μmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μmol/l) u žen.

Jodované kontrastní látky: Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.

Vápník (soli): Riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus: Riziko zvýšených hladin kreatininu beze změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání): snížení antihypertenzního účinku (retence soli a vody vyvolaná kortikosteroidy).

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: Během souběžné léčby rosuvastatinem a cyklosporinem byly hodnoty AUC rosuvastatinu v průměru 7× vyšší než u zdravých dobrovolníků (viz tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů léčených souběžně cyklosporinem (viz bod 4.3). Souběžné podávání nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Inhibitory proteáz: Souběžné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je mechanismus interakce neznámý (viz tabulka 1). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo souběžné podávání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno s přibližně 3násobným zvýšením AUC a 7násobným zvýšením C_{max} rosuvastatinu v ustáleném stavu. Souběžné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz 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 jiné přípravky ke snížení hladiny lipidů: Souběžné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu na dvojnásobek (viz bod 4.4).

Na základě údajů ze specifických studií interakcí se neočekává žádná farmakokineticky relevantní interakce s fenofibrátem, avšak některá farmakodynamická interakce se vyskytnout může. Gemfibrozil, fenofibrát, ostatní fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové) > nebo rovné 1 g/den zvyšují riziko myopatie při souběžném podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolávat myopatii, jsou-li podávány samotné. Podávání dávky 30 mg a 40 mg souběžně s užíváním některého fibrátu je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Tito pacienti mají též zahajovat léčbu dávkou 5 mg.

Ezetimib: Souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (tabulka 1). Farmakodynamickou interakcí mezi rosuvastatinem a ezetimibem, pokud jde o nežádoucí účinky, však nelze vyloučit (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 užívání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC a 30% poklesu C_{max} rosuvastatinu. Tato interakce byla způsobena zvýšenou střevní motilitou vyvolanou erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky ze studií *in vitro* a *in vivo* ukazují, že rosuvastatin nevyvolává ani inhibici ani indukci isoenzymů cytochromu P450. Navíc je rosuvastatin pro tyto isoenzymy slabým substrátem. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4).

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

s ritonavirem/atazanavirem (3,1násobné zvýšení).

Tikagrelor: Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko kumulace rosuvastatinu. V některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze. Při současném užívání tikagreloru a rosuvastatinu se doporučuje kontrola renálních funkcí a CPK.

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 ↑
teriflunomid	Není známo	2,5násobný ↑
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 ↑
Capmatinib 400mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg iniciální dávka, pokračující dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
tafamidis 61 mg BID 1. a 2. den, pokračující dávka OD 3. až 9. den	10 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
fostamatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
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 ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**
Snížení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
baicalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓
<p>*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 “↑”, beze změny “↔”, snížení jako “↓”.</p> <p>**Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.</p> <p>AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně</p>		

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace nemají 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 či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušování léčby nebo snížení dávky rosuvastatinu může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba: Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv 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 účinku. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

Další léčivé přípravky

Digoxin: Na základě údajů získaných z 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Pemiros je kontraindikován u žen v reprodukčním věku nepoužívajících vhodné antikoncepční opatření, v těhotenství a při kojení (viz bod 4.3).

Použití u žen v reprodukčním věku / Antikoncepce u žen

Ženy v reprodukčním věku mají používat vhodné antikoncepční opatření.

Je-li zjištěno těhotenství, je nutno léčbu statiny a inhibitory ACE ihned ukončit a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Těhotenství

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). Rosuvastatin je v těhotenství kontraindikován.

Podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství není doporučeno. Podávání inhibitorů ACE v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitory ACE pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství.

Je známo, že expozice inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení lidského plodu působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní perfuzi u matky, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Přípravek Pemiros je během kojení kontraindikován kvůli účinku rosuvastatinu.

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.

Podávání perindoprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání perindoprilu během kojení. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Mohla by nastat hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidu a hypokalemie. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla spojována během kojení se snížením nebo dokonce s potlačením kojení. Indapamid se nedoporučuje během kojení.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

Nejsou známy žádné účinky na fertilitu po užívání rosuvastatinu. Studie na zvířatech prokázaly testikulární toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Perindopril ani indapamid nemají vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

Studie, které by určily vliv rosuvastatinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje, nebyly provedeny. Vzhledem k jeho farmakodynamickým vlastnostem je však nepravděpodobné, že by rosuvastatin tuto schopnost ovlivnil. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se během léčby mohou objevit závratě.

V důsledku toho může být schopnost řídit nebo obsluhovat stroje narušena.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu:

Podávání perindoprilu inhibuje renin-angiotensin-aldosteronový systém a vede ke snížení ztráty draslíku vyvolané indapamidem.

Nejčastěji hlášenými pozorovanými nežádoucími účinky jsou:

- s perindoprilem: závrať, bolest hlavy, parestezie, dysgeuzie, zhoršení zraku, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.
- s indapamidem: hypokalemie, hypersenzitivní reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím, a makulopapulární vyrážka.

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

následující nežádoucí účinky mohou být pozorovány v průběhu léčby a jsou řazené podle následující frekvence:

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

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Perindopril	Indapamid	Rosuvastatin
<i>Infekce a infestace</i>	Rinitida	Velmi vzácné	-	-
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Eozinofilie	Méně časté*	-	-
	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Aplastická anemie	-	Velmi vzácné	-
	Pancytopenie	Velmi vzácné	-	-
	Leukopenie	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Hemolytická anemie	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Vzácné
<i>Poruchy</i>	Hypersenzitivita (reakce, zvláště	-	Časté	Vzácné

<i>imunitního systému</i>	dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím)			
<i>Endokrinní poruchy</i>	Diabetes mellitus ¹	-	-	Časté
	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné	-	-
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*	-	-
	Hyperkalemie reverzibilní po přerušení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*	-	-
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté*	Méně časté	-
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné	-
	Hypokalemie (viz bod 4.4)	-	Časté	-
	Hypochloremie	-	Vzácné	-
	Hypomagnezemie	-	Vzácné	-
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Změny nálady	Méně časté	-	Není známo
	Poruchy spánku (včetně insomnie a nočních můr)	Méně časté	-	Není známo
	Deprese	Méně časté	-	Není známo
	Zmatenost	Velmi vzácné	-	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrať	Časté	-	Časté
	Bolest hlavy	Časté	-	Časté
	Parestezie	Časté	Vzácné	-
	Dysgeuzie	Časté	-	-
	Somnolence	Méně časté*	Vzácné	-
	Synkopa	Méně časté*	Není známo	-
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo	-
	Periferní neuropatie	-	-	Není známo
	Polyneuropatie	-	-	Velmi vzácné
	Ztráta paměti	-	-	Velmi vzácné
	Myasthenia gravis	-	-	Není známo
<i>Poruchy oka</i>	Zhoršení zraku	Časté	Není známo	-
	Myopie (viz bod 4.4)	-	Není známo	-
	Rozmazané vidění	-	Není známo	-
	Choroidální efuze	-	Není známo	-
	Oční myasthenie	-	-	Není známo
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Tinnitus	Časté	-	-
	Vertigo	Časté	Vzácné	-
<i>Srdeční poruchy</i>	Palpitace	Méně časté*	-	-
	Tachykardie	Méně časté*	-	-
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze (orthostatická i	Časté	Velmi vzácné	-

	neortostatická) (viz bod 4.4)			
	Vaskulitida	Méně časté*	-	-
	Zčervenání	Vzácné	-	-
	Raynaudův fenomén	Není známo		-
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Dyspnoe	Časté	-	Není známo
	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-	Není známo
	Bronchospasmus	Méně časté	-	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-	-
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Sucho v ústech	Méně časté	Vzácné	-
	Bolest břicha	Časté	-	Časté
	Dyspepsie	Časté	-	-
	Nauzea	Časté	Vzácné	Časté
	Zvracení	Časté	Méně časté	-
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Vzácné
	Průjem	Časté	-	Není známo
	Zácpa	Časté	Vzácné	Časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo	
	Žloutenka	-	-	Velmi vzácné
	Abnormální hepatální funkce	-	Velmi vzácné	-
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Pruritus	Časté	-	Méně časté
	Vyrážka	Časté	-	Méně časté
	Makulopapulární vyrážka	-	Časté	-
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Angioedém (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	-
	Purpura	-	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	-	-
	Fotosenzitivní reakce	Méně časté*	Není známo	-
	Pemfigoid	Méně časté*	-	-
	Zhoršení psoriázy	Vzácné*	-	-
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	-	-
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Velmi vzácné	-
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Artralgie	Méně časté*	-	Velmi vzácné
	Myalgie	Méně časté*	-	Časté
	Svalová slabost	-	Není známo	-
	Svalové křeče	Časté	Není známo	-
	Ruptura svalu	-	-	Vzácné
	Rhabdomyolýza	-	Není známo	Vzácné
	Lupus-like syndrom	-	-	Vzácné
	Možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematodes	-	Není známo	-
	Myopatie (včetně myositidy)	-	-	Vzácné
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie	-	-	Není známo
	Poruchy šlach, někdy komplikované rupturou	-	-	Není známo
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie	-	-	Velmi vzácné
	Renální insuficience	Méně časté	-	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	Velmi vzácné	-
	Anurie/oligurie	Vzácné	-	-
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté	
	Gynekomastie	-	-	Velmi vzácné
<i>Celkové poruchy</i>	Edém	-	-	Není známo

<i>a reakce v místě aplikace</i>	Astenie	Časté	-	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté*	-	-
	Malátnost	Méně časté*	-	-
	Periferní otok	Méně časté*	-	-
	Pyrexie	Méně časté*	-	-
	Únava	-	Vzácné	-
<i>Vyšetření</i>	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	
	Zvýšené jaterní enzymy: ALT, AST (většinou odpovídající cholestáze)	Vzácné	Není známo	Vzácné
	prodloužený QT interval na EKG (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-
	Snížená hladina kyseliny močové v krvi	-	Není známo	-
	Snížená hladina glukosy v krvi	-	Není známo	-
	Snížená hladina kreatininu v plazmě	Méně časté*	-	-
	Snížená hladina urey v plazmě	Méně časté*	-	-
	Snížená hladina bilirubinu v krvi ^[AP1]	Vzácné	-	-
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Pád	Méně časté*	-	-

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

¹ Frekvence bude záviset na přítomnosti či nepřítomnosti rizikových faktorů (glykemie nalačno \geq 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze v anamnéze).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Další informace týkající se rosuvastatinu

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků závislý na podávané dávce.

Účinky na ledviny: Proteinurie detekovaná rychlým indikátorovým testem, která je většinou tubulárního původu, byla pozorována u pacientů léčených rosuvastatinem. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg a 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a peregistračního sledování neidentifikovaly 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 akutního selhání ledvin, byly u pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách hlášeny vzácně, zejména při dávkách $>$ 20 mg.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup kreatinkinázy (CK); ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud jsou zvýšené hladiny CK ($>$ 5 \times 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 užívajících rosuvastatin pozorován na dávce závislý vzestup hladin aminotransferáz; ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

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

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečné případy intersticiálních plicních procesů, zvláště při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4)

Četnost hlášení rhabdomyolýzy, závažných renálních a závažných jaterních nežádoucích účinků (zahrnujících hlavně zvýšené jaterní aminotransferázy) je vyšší při dávce 40 mg.

Další informace týkající se indapamidu

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku v plazmě, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku v plazmě < 3,4 mmol/l a u 4 % pacientů < 3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku v plazmě 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku v plazmě < 3,4 mmol/l a u 10 % pacientů < 3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku v plazmě 0,41 mmol/l.

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/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

V případě předávkování dojde nejpravděpodobněji k hypotenzi, někdy spojené s nauzeou, zvracením, křečemi, závratí, ospalostí, zmateností, oligurií, která může progredovat až k anurii (následkem hypovolemie). Mohou se vyskytnout poruchy solí (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku) a vody.

Léčba

V případě předávkování neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování má být pacient léčen symptomaticky a v případě potřeby má být zahájena podpůrná opatření. K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požitých látek výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy tekutin a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení až do návratu k normálnímu stavu. Pokud nastane výrazná hypotenze, je třeba umístit pacienta do polohy vleže na zádech, s hlavou níže. Podle potřeby se intravenózně podá fyziologický roztok nebo se doplní objem jiným způsobem. Je třeba sledovat jaterní funkce a hladiny kreatininy (CK).

Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, je dialyzovatelný (viz bod 5.2). Ohledně rosuvastatinu není pravděpodobné, že by byla prospěšná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů; Látky upravující hladinu lipidů, kombinace; ATC kód: C10BX13.

Přípravek Pemiros je kombinace erbuminové soli perindoprilu, inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu, indapamidu, chlorsulfonylového diuretika, a rosuvastatinu, selektivního a kompetitivního inhibitoru HMG-CoA reductázy. Jeho farmakologické vlastnosti jsou odvozeny od vlastností každé ze složek užívaných samostatně, a dále od vlastností způsobených aditivním synergickým účinkem perindoprilu a indapamidu v kombinaci.

Mechanismus účinku

Související s perindoprilem

Perindopril je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II; konvertující enzym souběžně stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin, a stimuluje degradaci bradykininu, vazodilatátoru, na inaktivní heptapeptidy.

Z toho vyplývá:

- snížení sekrece aldosteronu,
- zvýšení plazmatické aktivity reninu, přičemž aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu,
- pokles celkové periferní rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií.

Antihypertenzní účinek perindoprilu se projevuje rovněž u osob s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu.

Perindopril účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní.

Perindopril snižuje srdeční práci:

- vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsoben změnami v metabolismu prostaglandinů: snížení preloadu,
- snížením celkové periferní rezistence: snížení afterloadu.

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plního tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení regionálního průtoku krve svaly.

Bylo prokázáno též významné zlepšení zátěžových testů.

Související s indapamidem

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Indapamid inhibuje reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzní účinek.

Související s rosuvastatinem

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

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL-C a inhibuje syntézu lipoproteinů o nízké hustotě (VLDL) v játrech, čímž snižuje celkový počet částic VLDL a LDL.

Farmakodynamické účinky a klinická účinnost/bezpečnost užívání

Související s perindoprilem/indapamidem

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje perindopril/indapamid na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vstoje.

Tento antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin. Snížení krevního tlaku je dosaženo za necelý měsíc bez tachyfyaxe; ukončení léčby neprovází rebound fenomén. V klinických studiích vedlo souběžné podávání perindoprilu a indapamidu ve srovnání s jednotlivě podanými látkami k antihypertenznímu účinku synergistické povahy.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, kontrolovaná studie PICXEL hodnotila echokardiograficky účinnost kombinace perindoprilu/indapamidu na hypertrofii levé komory versus enalapril v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index masы levé komory (LVMI) > 120 g/m² u mužů a > 100 g/m² u žen) randomizováni buď na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg nebo na enalapril 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až na perindopril 8 mg a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno perindoprilem 2 mg/indapamidem 0,625 mg (versus 20 % enalaprilem 10 mg).

Na konci léčby se LVMI snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid (-10,1 g/m²), než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m²). Rozdíl mezi skupinami ve změně LVMI byl -8,3 (95% CI (-11,5; -5,0), p < 0,0001).

Lepší účinek na LVMI byl dosažen u perindoprilu 8 mg/indapamidu 2,5 mg.

Co se týče krevního tlaku, odhadnutý průměr rozdílů mezi skupinami u randomizované populace byl -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p < 0,0001) pro systolický krevní tlak a -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p = 0,0004) pro diastolický krevní tlak, ve prospěch skupiny užívající perindopril/indapamid.

Související s perindoprilem

Perindopril je účinný ve všech stádiích arteriální hypertenze: lehké, středně těžké i těžké. Vede ke snížení systolického a diastolického krevního tlaku v poloze vleže i vstoje. Maximální antihypertenzní účinek po požití jednorázové dávky nastupuje za 4 až 6 hodin a trvá nejméně po dobu 24 hodin. Reziduální blokáda angiotensin konvertujícího enzymu po 24 hodinách je vysoká: pohybuje se kolem 80 %.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, dochází k normalizaci krevního tlaku po 1 měsíci léčby a udržuje se bez tachyfyaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v odporových tepnách a vyvolává snížení hypertrofie levé komory.

Kombinace inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu a thiazidového diuretika snižuje riziko hypokalemie vyvolané samotným diuretikem.

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 angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození

cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin 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 ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, 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.

Související s indapamidem

V monoterapii má indapamid antihypertenzní účinek trvající po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje v dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti již minimální.

Antihypertenzní účinek souvisí se zlepšením arteriální compliance a se snížením celkové a arteriální periferní vaskulární rezistence. Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, dosáhne rovnovážného stavu, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Je-li léčba neúčinná, dávka nemá být zvyšována.

U hypertoniků bylo při krátkodobém, střednědobém a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

- neovlivňuje metabolismus lipidů: triacylglycerolů, LDL a HDL-cholesterolu,
- neovlivňuje glycidový metabolismus, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

Související s rosuvastatinem

Rosuvastatin snižuje zvýšený LDL-cholesterol, celkový cholesterol a triglyceridy a zvyšuje HDL-cholesterol. Snižuje také ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz tabulka 3). Rosuvastatin také snižuje poměry LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C a nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 3: Dávková odpověď u pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) (upravená průměrná procentuální změna od výchozího stavu)

Dávka (mg)	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

Terapeutický účinek se dostaví do 1 týdne po zahájení léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo do 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo do 4 týdnů a poté přetrvává.

Rosuvastatin je účinný u dospělých s hypercholesterolemií, s hypertriglyceridemií nebo bez ní, bez

ohledu na rasu, pohlaví nebo věk a ve zvláštních populacích pacientů, jako jsou diabetici nebo pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Na základě kombinace všech údajů fáze III se ukázalo, že rosuvastatin je účinný při léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a typu IIb (střední výchozí hodnota LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) pro dosažení cílových hodnot uznávaných společností European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); asi 80 % pacientů léčených 10 mg dosáhlo cílových hodnot EAS pro hladiny LDL-C (< 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 jedné otevřené studii s titrací síly bylo hodnoceno 42 pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií ohledně jejich odpovědi na rosuvastatin 20–40 mg. V celkové populaci bylo snížení LDL-C 22%.

V jedné klinické studii s omezeným počtem pacientů vykazoval rosuvastatin aditivní účinnost snižování triacylglycerolů při použití v kombinaci s fenofibrátem a zvyšování hladin HDL-C při použití v kombinaci s niacinem (viz bod 4.4).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo 984 pacientů mezi 45 a 70 lety s nízkým rizikem koronárního srdečního onemocnění (definovaným jako Framinghamovo riziko < 10 % během 10 let), se střední hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), avšak se subklinickou aterosklerózou (detekovanou na základě tloušťky intimy karotid - Carotid Intima Media Thickness (CIMT)) randomizováno do skupin 40 mg rosuvastatinu jednou denně nebo placebo po dobu 2 let. Rosuvastatin významně zpomalil rychlost progresu maximální tloušťky CIMT pro 12 míst karotidy ve srovnání s placebem o -0,0145 mm/rok [95% interval spolehlivosti -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Změna oproti výchozí hodnotě byla -0,0014 mm/rok (-0,12 %/rok (nesignifikantní rozdíl)) pro rosuvastatin ve srovnání s progresí +0,0131 mm/rok (1,12 %/rok ($p < 0,0001$)) pro placebo. Dosud nebyla prokázána žádná přímá korelace mezi poklesem CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních událostí. Populace pozorovaná ve studii METEOR má nízké riziko koronárního srdečního onemocnění a nepředstavuje cílovou populaci rosuvastatinu 40 mg. Dávka 40 mg má být předepisována pouze u pacientů se závažnou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

Vliv rosuvastatinu na výskyt závažných 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 placeba 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).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Pemiros u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím rosuvastatin/peridopril (erbumin)/indapamid u všech podskupin pediatrické populace pro schválenou indikaci (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Související s perindoprilem

Absorpce

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát a tím i biologickou dostupnost; perindopril-erbumin má být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20 %, zejména na angiotensin konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

Biotransformace

Perindopril je proléčivo. 27 % podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3–4 hodiny po podání.

Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

Linearita/nelinearita

Byla prokázána lineární závislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

Starší pacienti

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se úprava dávky u renální insuficience v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu).

V případě dialýzy

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

Cirhóza

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

Související s indapamidem

Absorpce

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

Biotransformace a eliminace

Eliminační poločas je 14–24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání indapamidu nezpůsobuje kumulaci. Indapamid se vylučuje převážně močí (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze tehdy, je-li funkce ledvin normální nebo jen minimálně narušena. U pacientů s renálním selháním se farmakokinetické parametry nemění.

Související s rosuvastatinem

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu v krevní plazmě jsou dosaženy zhruba 5 hodin po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

Distribuce

Rosuvastatin je do značné míry vychytáván v játrech, což je primární místo syntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je zhruba 134 litrů. Zhruba 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin.

Biotransformace

Rosuvastatin se podrobuje v omezené míře metabolismu (zhruba 10 %). Studie metabolismu *in vitro* s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus založený na cytochromu P450. CYP2C9 byl isoenzymem, který se účastnil zásadním způsobem, přičemž 2C19, 3A4 a 2D6 se účastnily v menší míře. Hlavními identifikovanými metabolity jsou N-desmetyl a laktonové metabolity. N-desmetylovaný metabolit je zhruba o 50 % méně účinný než rosuvastatin, zatímco forma laktonu se považuje za klinicky neúčinnou. Rosuvastatinu náleží více než 90 % aktivity inhibice HMG-CoA reduktázy v oběhu.

Eliminace

Zhruba 90 % dávky rosuvastatinu se vylučuje beze změny stolicí (ve formě absorbované i neabsorbované aktivní látky) a zbývající část se vylučuje močí. Zhruba 5 % se vylučuje močí beze změny. Poločas eliminace z krevní plazmy je zhruba 19 hodin. Tento poločas eliminace nestoupá při vyšších dávkách. Geometrický průměr plazmatické clearance je zhruba 50 litrů/hod. (variační koeficient 21,7 %). Podobně, jako je tomu s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy, postihuje hepatické vychytávání rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý při jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice rosuvastatinu vzrůstá úměrně dávce. Nenastávají žádné změny parametrů farmakokinetiky po opakovaných denních dávkách.

Věk a pohlaví

Věk či pohlaví nemá žádné klinicky relevantní účinky na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých.

Rasa

Farmakokinetické studie ukazují zhruba dvojnásobný vzrůst mediánu AUC a C_{max} u asijských osob (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazskou populací; Indové vykazují zhruba 1,3 násobné zvýšení mediánu AUC a C_{max} . Farmakokinetická analýza populací nevykázala žádné klinicky relevantní rozdíly mezi kavkazským a černým etnikem.

Renální insuficience

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu nebo N-desmetylovaného metabolitu. Osoby s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) měly trojnásobný vzrůst koncentrace v krevní plazmě a devítinásobný vzrůst koncentrace N-desmetylovaného metabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Koncentrace rosuvastatinu v krevní plazmě v ustáleném stavu u osob podrobujících se hemodialýze byly zhruba o 50 % vyšší ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Hepatální insuficience

Ve studii pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u osob se skóre Child-Pugh 7 nebo menším. Avšak dvě osoby se skóre Child-Pugh 8 a 9 vykazovaly vzrůst systémové expozice nejméně na dvojnásobek ve srovnání s osobami s nízkým skóre Child-Pugh. U osob se skóre Child-Pugh nad 9 nejsou žádné zkušenosti.

Genetický polymorfismus

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, 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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Související s perindoprilem/indapamidem

Perindopril/indapamid má mírně vyšší toxicitu než jeho jednotlivé složky. Renální toxicita se u potkanů nezdá být zvýšená. Kombinace však vyvolává gastrointestinální toxicitu u psů a toxický účinek pro matku se zdá být u potkanů zvýšený (ve srovnání s perindoprilem). Tyto nežádoucí účinky se však projevují až při dávkách mnohonásobně vyšších, než jsou používané terapeutické dávky.

Předklinické studie prováděné odděleně s perindoprilem a indapamidem neprokázaly genotoxický ani kancerogenní potenciál. Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu a samčí ani samičí fertilita nebyla narušena. Bylo však prokázáno, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jako třída vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšená perinatální a postnatální úmrtnost.

Související s rosuvastatinem

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy účinků na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při expozici podobné, jako u člověka zahrnují: histopatologické změny v játrech ve studiích na toxicitu po opakovaném podání, pravděpodobně následkem farmakologického působení rosuvastatinu u myší, potkanů a v menší míře změny ve žlučníku u psů, avšak nikoli u opic. Navíc byla pozorována testikulární toxicita u opic a psů při vyšších dávkách. Reprodukční toxicita byla pozorována u laboratorních potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat, a to při systémové expozici

samic toxickým dávkám, kdy systémové expozice několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Kros повідon (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

- Pemiros 10 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety

- Pemiros 20 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety

- Pemiros 20 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

- Pemiros 10 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 60, 90 a 100 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

Reg. č.: Pemiros 10 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety: 58/485/24-C

Pemiros 20 mg/4 mg/1,25 mg potahované tablety: 58/486/24-C

Pemiros 10 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety: 58/487/24-C

Pemiros 20 mg/8 mg/2,5 mg potahované tablety: 58/488/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 8. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 8. 2025

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