

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică), perindopril terț-butilamină 4 mg și indapamidă 1,25 mg.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică), perindopril terț-butilamină 4 mg și indapamidă 1,25 mg.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică), perindopril terț-butilamină 8 mg și indapamidă 2,5 mg.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică), perindopril terț-butilamină 8 mg și indapamidă 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare brun-roșcat, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu PIR1 pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 7,5 mm.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare aproape roz, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu PIR2 pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 10 mm.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz deschis, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu PIR3 pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 10 mm.

#### Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare brun-rozaliu deschis, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu PIR4 pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 10 mm.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Roxiper este indicat ca tratament de substituție pentru pacienții adulți, la care tensiunea arterială esențială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril și indapamidă administrate individual și concomitent, la aceleași doze ca și în combinația în doză fixă, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, și care prezintă și una dintre următoarele afecțiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată de Roxiper este de un comprimat pe zi, preferabil administrat dimineața, înainte de micul dejun.

Combinația în doză fixă nu este recomandată pentru tratamentul inițial.

Înainte de a trece la Roxiper, starea clinică a pacienților trebuie să fie controlată cu aceleași doze de substanțe active, administrate individual și concomitent. Doza de Roxiper trebuie să fie aceeași cu a componentelor individuale ale combinației administrate în momentul schimbării medicației.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanțe active a combinației, indiferent de motiv (de exemplu, o afecțiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariția unei interacțiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficiente.

#### *Vârstnici*

Vârstnicii pot fi tratați după evaluarea funcției renale și a răspunsului la tratament al tensiunii arteriale.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) tratamentul este contraindicat.

Roxiper nu este recomandat la pacienții cu clearance-ul creatininei <60 ml/min. La acești pacienți, se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponente (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mare sau egal cu 60 ml/min, nu este necesară modificarea dozei.

Se recomandă monitorizarea frecventă a creatininemiei și potasemiei.

#### *Insuficiență hepatică*

În cazul insuficienței hepatice severe, tratamentul este contraindicat. Roxiper este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu scoruri Child-Pugh de 7 sau sub 7, nu s-a observat creșterea concentrațiilor sistemice de rosuvastatină. Cu toate acestea, la pacienții cu scoruri Child-Pugh 8 și 9 (vezi pct. 5.2), a fost observată creșterea concentrațiilor sistemice de rosuvastatină. La acești pacienți trebuie luată în considerare evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4). La pacienții cu scoruri Child-Pugh de peste 9 nu există experiență clinică.

#### *Diferențe etnice*

La pacienții de origine asiatică a fost observată creșterea concentrațiilor sistemice de rosuvastatină (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Polimorfism genetic*

Este cunoscut că prezența anumitor tipuri de polimorfism genetic poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi pct. 5.2). La pacienții cu astfel de tipuri cunoscute de polimorfism, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină.

#### *Tratament concomitent*

Rosuvastatina reprezintă substrat al unor proteine de transport (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (incluzând rhabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot crește concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5). Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ și, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente și rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozelor de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Roxiper la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, prin urmare, Roxiper nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

#### Legate de rosuvastatină:

- Hipersensibilitate la rosuvastatină.
- Afecțiune hepatică activă, incluzând creșterea inexplicabilă, persistentă, a transaminazelor plasmatice și orice creștere a transaminazelor plasmatice care depășește de 3 ori limita superioară a normalului (ULN).
- Pacienți cu miopatie.
- Pacienți cu tratament concomitent cu ciclosporină.
- În timpul sarcinii și alăptării și la femei aflate în perioada fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive corespunzătoare.

#### Legate de perindopril:

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA.
- Istoric de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitori ECA.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Utilizarea concomitentă a Roxiper și medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Roxiper nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoza bilaterală semnificativă a arterelor renale sau stenoza arterei renale la un rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

#### Legate de indapamidă:

- Hipersensibilitate la indapamidă sau la oricare altă sulfonamidă.

- Encefalopatie hepatică.
- Insuficiență hepatică severă.
- Hipopotasemie.
- Ca regulă generală, acest medicament nu este recomandat în administrare concomitentă cu medicamente non-antiaritmice care provoacă torsada vârfulilor (vezi pct. 4.5).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

#### Legate de Roxiper:

Toate contraindicațiile corespunzătoare fiecărui monocomponent, enumerate mai sus, trebuie să se aplice și pentru Roxiper.

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min).

Din cauza lipsei datelor clinice adecvate, Roxiper nu trebuie utilizat la:

- Pacienți care efectuează ședințe de dializă.
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### *Litiu*

Tratamentul concomitent cu litiu și combinația dintre perindopril și indapamidă nu este de obicei recomandată (vezi pct. 4.5).

##### *Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie*

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcția renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu atenție sporită la pacienții cu boală vasculară de collagen, sub tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la care există o combinație a acestor factori de risc, în special dacă există în prealabil o funcție renală afectată. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, este recomandată monitorizarea periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, dureri în gât, febră) (vezi pct. 4.5 și 4.8.).

##### *Hipertensiune arterială*

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când la pacienții cu stenoză arterială renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe un rinichi unic funcțional se administrează inhibitori ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuiv. Insuficiența renală poate apărea doar cu modificări minore ale creatininemiei, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

##### *Hipersensibilitate/angioedem*

Angioedemul la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat, rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril. Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie imediat întrerupt și monitorizarea corespunzătoare trebuie inițiată și continuată până la remiterea completă a simptomelor. În situațiile în care edemul a fost limitat la față și buze, afecțiunea a fost rezolvată în general fără tratament, cu toate că medicamentele antihistaminice au fost utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringeal poate fi letal. Când există edem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, de natură să determine obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată imediat terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea imediată de adrenalină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau menținerea liberă a căilor aeriene.

Pacienții de rasă neagră în tratament cu inhibitori ECA au prezentat o incidență crescută a angioedemului, în comparație cu pacienții aparținând altor rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem care nu a fost determinat de administrarea unui inhibitor al ECA, pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul administrării de inhibitor al ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat, rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (însoțite sau nu de greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat un edem facial anterior și valorile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus TC abdominală sau ecografia abdominală sau abordarea chirurgicală și simptomele au dispărut odată cu întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA cu dureri abdominale.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de ramipril/hidroclorotiazidă. Tratamentul cu ramipril/hidroclorotiazidă nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

#### *Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării*

Au fost rapoarte cazuri izolate de pacienți care au urmat tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare la venin de himenoptere (albine, viespi) și au prezentat reacții anafilactoide severe, cu potențial letal. Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții hipersensibili, în timpul tratamentului de desensibilizare și la cei în timpul imunoterapiei cu venin. Cu toate acestea, aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor ECA, cu cel puțin 24 ore înainte de desensibilizare.

#### *Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL*

Rar, pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), au prezentat reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

#### *Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă cu membrane de flux înalt (de ex. AN 69®) și tratați concomitent cu inhibitor ECA au apărut reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unor alte membrane de dializă sau a unui medicament antihipertensiv din altă clasă terapeutică.

#### *Hiperaldosteronism primar*

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

#### *Potasemie*

Depleția de potasiu cu hipopotasemie reprezintă un risc major în cazul utilizării tiazidelor și diureticelor tiazidice. Riscul apariției unor concentrații plasmatice scăzute de potasiu (<3,4 mmol/l) trebuie prevenit la unele grupe de populație cu risc crescut, cum sunt vârstnicii și/sau persoanele subnutrite, indiferent dacă iau sau nu polimedicatie, pacienții cu ciroză hepatică cu edem și ascită, pacienții coronarieni și pacienții cu insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor cardiace și riscul de aritmii.

Combinatia dintre perindopril și indapamid nu împiedică apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală. Similar oricărui medicament antihipertensiv administrat în asociere cu un diuretic, trebuie efectuată o monitorizare regulată a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

#### *Diuretice care economisesc potasiul, săruri de potasiu*

Asocierea de perindopril și diuretice care economisesc potasiul sau săruri de potasiu nu este, în general, recomandată (vezi pct. 4.5).

#### *Hiperkaliemie*

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, evenimentele intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului plasmatic (de exemplu, heparina, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, acid acetilsalicilic  $\geq 3$  g/zi, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi, medicamente imunosupresoare, de exemplu, ciclosporină sau tacrolimus). Dacă se consideră adecvată utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus, se recomandă monitorizarea regulată a concentrației plasmatice de potasiu (vezi pct. 4.5). Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a unor substituenți de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasemiei. Hiperkaliemia poate provoca aritmii grave, uneori letale.

Diureticele care economisesc potasiul și blocanțele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală.

#### *Sarcina*

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Fotosensibilitate*

La utilizarea diureticelor tiazidice și a derivaților tiazidici au fost raportate cazuri de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apare reacție de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă este neapărat necesară readministrarea diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse razelor solare sau radiației UV.

#### *Insuficiență renală*

În caz de insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), tratamentul este contraindicat. Roxiper nu este indicat la pacienții cu clearance-ul creatininei <60 ml / min. La acești pacienți, se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponente (vezi pct. 4.2).

La unii pacienți hipertensivi fără leziuni renale preexistente aparente și la care testele renale arată apariția insuficienței renale funcționale, tratamentul trebuie întrerupt și, posibil, reluat, cu o doză mai mică sau numai cu monoterapie.

La acești pacienți evaluarea uzuală include frecvent monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu și creatinină după două săptămâni de tratament și apoi la intervale de două luni în perioada de tratament de întreținere.

Insuficiența renală a fost raportată mai frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau boală renală concomitentă, inclusiv stenoza arterei renale.

Medicamentul nu este, de obicei, recomandat în cazul stenozei bilaterale a arterei renale sau în cazul unui rinichi unic funcțional.

Proteinuria, evidențiată prin teste de tip "dipstick" și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în particular 40 mg, și în cele mai multe cazuri a fost tranzitorie sau intermitentă. Proteinuria nu s-a demonstrat a fi un factor predictiv al unei boli renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8).

#### *Funcția renală și diureticele*

Tiazidele și diureticele tiazidice au eficacitate maximă la funcție renală normală sau ușor scăzută (creatinemie sub aproximativ 25 mg/l, adică 220 micromol/l la adulți).

La pacienții vârstnici, valorile creatinemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate corporală și sexul pacientului, conform formulei Cockroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{vârstă}) \times \text{greutate corporală} / 0,814 \times \text{valoarea creatinemiei}$$

cu:            vârsta exprimată în ani  
                 greutatea corporală exprimată în kg  
                 creatinemia exprimată în micromol/l

Această formulă este valabilă pentru pacientul vârstnic bărbat; pentru sexul feminin, rezultatul se înmulțește cu 0,85.

Hipovolemia, rezultată din pierderea apei și sodiului cauzată de diuretic la începutul tratamentului cu indapamidă, determină reducerea filtrării glomerulare. Aceasta poate determina creșterea uremiei și creatinemiei. Această insuficiență renală tranzitorie nu determină reacții adverse la pacienții cu funcție renală normală, însă poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

#### *Hipotensiune arterială și depleție hidro-electrolitică*

În prezența unei depleții preexistente de sodiu (în particular la persoane cu stenoză a arterei renale) există riscul unei hipotensiuni arteriale instalată brusc. Prin urmare, trebuie efectuate teste sistematice pentru evaluarea depleției hidro-electrolitice, care poate apărea și în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături. La acești pacienți se recomandă monitorizarea regulată a electrolitemiei.

Hipotensiunea arterială marcată poate necesita administrarea unei perfuzii i.v. cu soluție izotonică salină. Hipotensiunea arterială tranzitorie nu reprezintă o contraindicație la continuarea tratamentului. După restabilirea volumului circulant și a tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută sau monoterapie.

#### *Risc de hipotensiune arterială și / sau insuficiență renală (în caz de insuficiență cardiacă, depleție hidroelectrolitică etc.)*

S-a observat o stimulare marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special în cazul depleției hidroelectrolitice marcate (regim alimentar desodat strict sau tratament diuretic prelungit) la pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial scăzută, în cazurile de stenoză a arterei renale, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză hepatică cu edem și ascită.

Blocarea acestui sistem cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate provoca, în special la momentul primei administrări și în primele două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatininei, demonstrând o insuficiență renală funcțională. Ocazional, aceasta poate fi acută la debut, deși rar, și cu o perioadă variabilă până la apariție.

În astfel de cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie inițiat cu o doză mai mică și crescută progresiv.

#### *Hipertensiune arterială renovasculară*

Tratamentul de elecție pentru hipertensiunea arterială renovasculară este revascularizarea. Cu toate acestea, și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot fi utili la pacienții cu hipertensiune arterială renovasculară în așteptarea intervenției chirurgicale sau atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă.

Tratamentul cu perindopril/indapamidă la pacienții cu stenoză cunoscută sau suspectată a arterei renale trebuie inițiat în spital.

#### *Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică*

Inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng.

#### *Tuse*

La utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei a fost raportată tusea uscată. Aceasta se caracterizează prin persistență și prin dispariție la întreruperea tratamentului. La apariția acestui simptom trebuie luată în considerare o etiologie iatrogenă. Dacă se preferă utilizarea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului.

#### *Pneumonie interstițială*

La utilizarea unor statine, în special la utilizare îndelungată, au fost raportate cazuri excepțional de rare de pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Tabloul clinic poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, pierdere în greutate și hipertermie). Dacă se suspectează că un pacient dezvoltă o pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

#### *Insuficiență hepatică*

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care începe cu icter colestatic și progresează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) la deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care utilizează inhibitori ECA și dezvoltă icter sau creșteri semnificative ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă inhibitorul ECA și să fie monitorizați adecvat (vezi pct. 4.8).

#### Encefalopatie hepatică

Când funcția hepatică este afectată, tiazidele și diureticele tiazidice pot determina encefalopatie hepatică. Administrarea diureticului trebuie oprită imediat la apariția acesteia.

#### *Natremie*

Natremia trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului cu indapamidă, apoi la intervale regulate. Toate diureticele pot determina o reducere a natremiei, care poate avea consecințe grave. Reducerea nivelului de sodiu poate fi inițial asimptomatică, prin urmare testarea regulată este esențială. Frecvența testelor trebuie să fie mai mare la pacienții vârstnici și la cei cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

#### *Prelungire a intervalului QT*

Pacienții care prezintă un interval QT prelungit sunt, de asemenea, cu risc crescut, indiferent dacă originea acestuia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, ca și bradicardia, acționează ca un factor favorizant al aritmiilor severe, în special torsada vârfurilor, care pot fi letale.

În toate cazurile este necesară determinarea mai frecventă a potasemiei. Prima determinare a concentrațiilor plasmatice ale potasiului trebuie efectuată în prima săptămână după inițierea tratamentului.

Dacă sunt detectate niveluri scăzute de potasiu, este necesară corecție terapeutică.

#### *Calcemie*

Diureticele tiazide și diureticele tiazidice pot reduce excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Nivelurile ridicate de calciu crescute pot fi legate de un



hiperparatiroidism nedagnosticat. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie oprit înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

#### *Acid uric*

La pacienții cu hiperuricemie poate fi crescută frecvența atacurilor de gută.

#### *Vârșnici*

Înainte de inițierea tratamentului trebuie determinate funcția renală și potasemia. Ulterior, doza inițială este ajustată în funcție de răspunsul la tratament al valorilor tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție hidroelectrolitică, pentru a evita apariția bruscă a hipotensiunii.

#### *Pacienții cu ateroscleroză diagnosticată*

Cu toate că riscul hipotensiunii arteriale există la toți pacienții, se recomandă precauție specială în cazul pacienților cu boală ischemică cardiacă sau cu tulburări cerebrovasculare; în aceste cazuri, inițierea tratamentului cu perindopril se va face cu doză mică.

#### *Pacienți cu diabet zaharat*

La pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent (cu tendință spontană la creșterea potasemiei), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică.

Nivelele glicemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, mai ales în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA.

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar între 5,6 – 6,9 mmol/l, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic în acord cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența totală raportată a apariției diabetului zaharat a fost de 2,8% în grupul tratat cu rosuvastatină și de 2,3% pentru grupul tratat cu placebo, mai ales în cazul pacienților cu glicemia în repaus alimentar de 5,6 – 6,9 mmol/l.

#### *Glicemie*

Monitorizarea glicemiei la diabetici este importantă, în special în prezența hipokaliemiei.

#### *Insuficiență cardiacă severă*

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA IV) sau cu diabet zaharat insulino-dependent (cu tendință spontană la hiperkaliemie), inițierea tratamentului trebuie efectuată sub supraveghere medicală atentă și cu doze scăzute. La pacienții hipertensivi și la cei cu insuficiență coronariană (boală ischemică cardiacă) nu trebuie întrerupt tratamentul cu beta-blocante; inhibitorul ECA trebuie asociat beta-blocantului.

#### *Diferențe etnice*

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul pare mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, comparativ cu cei de altă rasă, posibil din cauza prevalenței mai crescute la pacienții hipertensivi de rasă neagră a nivelelor scăzute de renină. Rezultatele studiilor de farmacocinetică arată o creștere a expunerii la pacienții de rasă asiatică, comparativ cu cei de rasă albă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

#### *Intervenții chirurgicale/Anestezie*

Inhibitorii ECA pot produce hipotensiune arterială în timpul anesteziei în special, dacă anestezicul administrat are potențial hipotensiv. Ca urmare, se recomandă, dacă este posibil, întreruperea administrării de inhibitori ai ECA cu durată lungă de acțiune cum este perindoprilul, cu o zi înaintea intervenției chirurgicale.

### *Sportivi*

Atleții trebuie avertizați că acest medicament conține substanța activă indapamidă, care poate determina reacții fals pozitive la testele antidoping.

### *Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis*

Sulfonamida sau medicamentele derivate din sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincrazică, care duce la miopie tranzitorie și la glaucom acut cu unghi închis. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, pot fi luate prompt în considerare tratamente medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente alergice la sulfonamidă sau penicilină.

### *Efecte la nivelul musculaturii scheletice*

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, ca mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză la toate dozele și în special la doze de peste 20 mg. În foarte rare cazuri, a fost raportată rabdomioliza la asocierea de ezetimib și inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Interacțiunea farmacodinamică nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.5) și la utilizarea acestei asocieri, este necesară precauție. Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența rabdomiolizei asociate cu utilizarea rosuvastatinei este mai mare la utilizarea dozei de 40 mg, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului.

### *Determinarea valorilor creatinkinazei*

Creatinkinaza (CK) nu trebuie măsurată după efectuarea unor exerciții fizice intense sau în prezența unei cauze evidente care ar putea să ducă la creșterea valorilor CK și care ar putea modifica interpretarea rezultatului. În cazul în care concentrațiile plasmatice inițiale ale CK sunt crescute în mod semnificativ ( $>5 \times \text{ULN}$ ), trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare inițială a CK mai mare de  $5 \times \text{ULN}$ , atunci tratamentul nu trebuie inițiat.

### *Înainte de tratamentul cu rosuvastatină*

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie recomandată cu prudență la pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză:

- insuficiență renală;
- hipotiroidie;
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare;
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau a fibraților;
- consum exagerat de alcool etilic;
- vârstă  $>70$  ani;
- situații în care poate apare o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2);
- utilizarea concomitentă a fibraților.

La asemenea pacienți, riscul trebuie evaluat în funcție de posibilele beneficii ale tratamentului și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă nivelele CK sunt semnificativ crescute față de valorile bazale ( $>5 \times \text{ULN}$ ) tratamentul nu trebuie inițiat.

### *În timpul tratamentului*

Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat durerile musculare inexplicabile, hipotonia musculară sau crampele, mai ales dacă acestea se asociază cu stare de rău general sau febră. La acești pacienți trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă: concentrațiile plasmatice ale CK sunt mult crescute ( $>5$  ori limita superioară a normalului) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar și în cazul în care concentrațiile plasmatice ale CK sunt  $\leq 5$  ori limita superioară a normalului). Dacă simptomele se remit și concentrațiile plasmatice ale CK revin la normal, atunci trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu rosuvastatină sau cu un alt inhibitor de HMG-CoA reductază, în cea mai mică doză și sub o monitorizare atentă. Monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale CK la pacienții asimptomatici nu este justificată. Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrozantă prin

mecanism imunitar (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizat clinic prin astenie musculară proximală și creșterea concentrațiilor plasmaticice ale CK, care persistă, chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

În studiile clinice, la numărul mic de pacienți tratați cu rosuvastatină și un alt tratament concomitent, nu s-a înregistrat o incidență mai mare a efectelor asupra musculaturii scheletice. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, concomitent cu fibrați cum este gemfibrozilul, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolidice s-a constatat o incidență crescută a miozitei și miopatiei. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul privind scăderea suplimentară a concentrației plasmaticice de lipide prin administrarea asociată de rosuvastatină și fibrați sau niacină trebuie atent evaluat față de potențialele riscuri ale acestei asocieri. Dozele de 30 mg și 40 mg sunt contraindicate la administrare concomitentă cu fibrați (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rosuvastatina nu trebuie utilizată la nici un pacient care prezintă o afecțiune acută, severă, sugestivă pentru miopatie sau cu predispoziție de a dezvolta insuficiență renală secundară rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatisme, tulburări severe metabolice, endocrine și electrolitice; crize convulsive necontrolate).

Roxiper nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic, administrat sistemic sau în 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic, administrat sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele letale) de rabdomioliză la pacienții la care s-a administrat concomitent acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă simptome cum sunt slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate crescută.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus după șapte zile de la ultima doză de acid fusidic.

În situații excepționale, în care tratamentul prelungit cu acid fusidic este necesar, de exemplu, pentru tratarea infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Roxiper și acidului fusidic poate fi luată în considerare numai pentru cazuri individuale, sub o supraveghere medicală atentă.

#### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### *Inhibitori de proteaze*

La pacienții la care s-au administrat concomitent rosuvastatină și diverși inhibitori ai proteazelor în asocieri cu ritonavir, a fost observată creșterea concentrațiilor plasmaticice ale rosuvastatinei. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii nivelului de lipide prin utilizarea rosuvastatinei la pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează cât și posibilitatea de a avea concentrații plasmaticice de rosuvastatină crescute la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât dacă doza de rosuvastatină este ajustată. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Legate de perindopril și indapamidă

### Asocieri nerecomandate:

*Litiu:* în timpul tratamentului concomitent cu litiu și inhibitori ECA, s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității litiului. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice cu inhibitori ECA cu litiu, poate crește suplimentar valorile litemiei și riscul toxicității litiului. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril și indapamidă, concomitent cu litiul, dar, dacă administrarea concomitentă de inhibitor ECA și litiu este necesară, se recomandă monitorizarea strictă a litemiei (vezi pct. 4.4).

### Asocieri care necesită precauții speciale:

*Baclofen:* potențarea efectului antihipertensiv. Se monitorizează tensiunea arterială și funcția renală, ajustând doza de antihipertensiv, dacă este necesar.

*Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul acetilsalicilic în doze mari:* la administrarea inhibitorilor ECA concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (cum sunt acidul acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi), poate apare o scădere a efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă de inhibitori ECA și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând insuficiența renală acută și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja diminuată. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător și funcția renală monitorizată după inițierea terapiei asociate și, în continuare, în mod periodic.

### Asocieri care necesită precauții:

*Antidepresive imipraminice (triciclice), neuroleptice:* apare creșterea efectului antihipertensiv și creșterea riscului hipotensiunii arteriale ortostatice prin efect aditiv.

### Legate de perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### *Medicamente care induc hiperkaliemie*

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare, de exemplu ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim. Combinația acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

### Asocieri contraindicate

*Aliskiren:* la pacienții cu diabet zaharat, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

*Tratamente extracorporeale:* tratamente extracorporeale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu membranele de poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

### *Medicamente care cresc riscul de angioedem*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece

crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Asocieri nerecomandate:

*Aliskiren:* la pacienții fără diabet zaharat sau cu insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a disfuncției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).

*Tratament concomitent cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorului angiotensinei:* În literatura de specialitate sa raportat că la pacienții cu boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu leziuni la nivelul organelor țintă, terapia concomitentă cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor angiotensinei este asociată cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperkaliemiei și agravare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur medicament care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin combinarea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri definite individual, cu monitorizare atentă a funcției renale, a nivelului de potasiu și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

*Estramustină:* risc crescut de reacții adverse, de exemplu angioedem.

*Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu*

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu perindopril poate apărea hiperkaliemie (potențial letală). Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când perindoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasemiei. *Co-trimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol):* Pacienții la care se administrează concomitent co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită precauții speciale:

*Antidiabetice (insulina, antidiabetice orale de tip sulfonamidic), în asociere cu captopril și enalapril:* Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemizante orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare să apară mai probabil în primele săptămâni de tratament concomitent și la pacienții cu insuficiență renală.

*Diuretice care nu economisesc potasiul:* Pacienții care utilizează diuretice, și în special cei care prezintă depleție a volumului circulant și/sau de sare, pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA. Posibilitatea efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea tratamentului cu diuretic, prin creșterea volumului circulant sau a aportului de sare înainte de inițierea tratamentului cu perindopril, în doze mici și progresive.

*În cazul hipertensiunii arteriale,* atunci când terapia diuretică anterioară s-ar fi putut să producă depleție de sodiu/volum circulant, fie trebuie întrerupt diureticul înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor ECA (caz în care, ulterior, poate fi apoi reintrodus un diuretic care nu economisește potasiul), fie inițierea tratamentului cu inhibitor ECA trebuie făcută cu doză mică și crescută progresiv.

*În cazul insuficienței cardiace congestive tratată cu diuretice,* inhibitorul ACE trebuie inițiat la o doză foarte mică, posibil după reducerea dozei diureticului care nu economisește potasiul, asociat tratamentului.

În toate cazurile, trebuie monitorizată funcția renală (creatininemia) în primele câteva săptămâni de tratament cu inhibitori ECA.

*Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă):* Cu eplerenonă sau spironolactonă în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA) cu o fracție de ejeție <40% și tratată anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, apare risc de hiperkaliemie, potențial letală, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind această combinație. Înainte de a iniția tratamentul cu această combinație, este necesară verificarea absenței hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a creatininemiei la începutul tratamentului, o dată pe săptămână în prima lună de tratament și, ulterior, la intervale lunare.

*Racecadotril:* este cunoscut faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindoprilul) determină angioedem. Acest risc poate fi mai mare la utilizarea concomitentă de racecadotril (un medicament utilizat pentru tratamentul diareei acute)..

*Inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus):* pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

#### Asocieri care necesită precauții:

*Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare:* Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina și alte nitrați sau alte vasodilatatoare, poate reduce în continuare tensiunea arterială.

*Alopurinol, medicamente citotoxice sau imunodepresive, corticosteroizi de uz sistemic sau procainamidă:* administrarea concomitentă cu inhibitorii ECA poate duce la creșterea riscului de leucopenie.

*Anestezice:* inhibitorii ECA pot potența efectele hipotensive ale anumitor anestezice.

*Aur:* la pacienții în tratament cu preparate injectabile de aur (aurotiomalat de sodiu) în asociere cu un inhibitor ECA, incluzând perindopril, au fost rareori raportate reacții nitritoide (simptomele includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

*Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină):* Creșterea riscului de angioedem din cauza scăderii activității dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptine, la pacienții în tratament concomitent cu un inhibitor ECA.

*Simpatomimetice:* Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

#### *Ciclosporină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

#### *Heparină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

#### Legate de indapamidă

#### Asocieri care necesită precauții speciale:

*Medicamente care induc torsada vârfulilor:* din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție concomitent cu medicamente care pot induce torsada vârfulilor, cum sunt: antiaritmicele de clasă IA (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă); antiaritmice de clasă III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretilium, sotalol); unele neuroleptice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (amisulpridă, sultopridă, sulpiridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozidă); alte substanțe, cum sunt

beprihidil, cisapridă, difemanil, eritromicină intravenos, halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină intravenos, metadonă, astemizol, terfenadină.  
Se recomandă prevenirea și corecția valorilor mici ale potasemiei, la nevoie monitorizarea intervalului QT.

*Medicamente care determină hipopotasemie (amfotericină B i.v., glucocorticoizi și mineralocorticoizi cu administrare sistemică, tetracosactidă, laxative stimulante):* creșterea riscului de hipokaliemie, prin efect aditiv. Monitorizarea potasemiei și corecție medicamentoasă, dacă este cazul; prudență specială în cazul tratamentului cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative nestimulante.

*Glicozide cardiace:* hipopotasemia favorizează efectele toxice ale glicozidelor cardiace. Este necesară monitorizarea potasemiei și EKG, și ajustarea tratamentului, dacă este necesar.

#### Asocieri care necesită precauții:

*Metformină:* insuficiența renală funcțională determinată de diuretice (în special de diureticele de ansă) determină un risc crescut de apariție a acidozei lactice indusă de metformină. Nu folosiți metformină când valorile creatininemiei depășesc 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

*Substanțe de contrast iodate:* în prezența deshidratării induse de diuretic, apare un risc crescut de insuficiență renală acută, în special la utilizarea unor doze mari de substanțe de contrast iodate. Înainte de administrarea substanțelor de contrast iodate, pacientul trebuie rehidratat.

*Săruri de calciu:* risc de hipercalcemie, din cauza scăderii eliminării urinare de calciu.

*Ciclosporină, tacrolimus:* creatininemia poate crește fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției de sodiu și apă.

*Corticosteroizi, tetracosactidă (cu administrare sistemică):* Reducerea efectului antihipertensiv (retenție de sodiu și apă determinată de corticosteroizi).

#### Legate de rosuvastatină

##### *Efecte ale medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei*

*Inhibitorii proteinelor de transport:* rosuvastatina este substrat al anumitor proteine de transport, încuzând transportorul hepatic de captare OATP1B1 și a transportorului hepatic de eflux BCRP. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei împreună cu medicamente care inhibă activitatea proteinelor de transport poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei și la creșterea riscului de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4, și 4.5, tabelul 1).

*Ciclosporină:* în timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale rosuvastatinei au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi tabelul 1). Rosuvastatina este contraindicată la pacienții la care se administrează concomitent ciclosporină (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă nu a afectat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

*Inhibitori ai proteazelor:* cu toate că nu se cunoaște exact mecanismul interacțiunii, utilizarea concomitentă a unui inhibitor de protează poate determina o creștere puternică a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi tabelul 1). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă la voluntari tineri de rosuvastatină 10 mg și o combinație de doi inhibitori ai proteazelor (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg), a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori, respectiv șapte ori, a ASC și, respectiv,  $C_{max}$  a rosuvastatinei la starea de echilibru. Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și unele combinații de inhibitori ai proteazelor poate fi luată în considerare numai după ajustarea atentă a dozelor de rosuvastatină, în funcție de creșterea așteptată a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

### *Gemfibrozil și alte hipolipemiante*

Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat creșterea de 2 ori a  $C_{max}$  și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică nu sunt de așteptat interacțiuni clinice semnificative în cazul administrării concomitente de fenofibrat, cu toate acestea poate apărea o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și doze hipolipemiante ( $\geq 1g/zi$ ) de niacină (acid nicotinic) cresc riscul de miopatie atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitorii ai HMG-CoA reductazei, probabil din cauza faptului că aceștia pot produce miopatie și în monoterapie. Dozele de 30 mg și 40 mg sunt contraindicate în cazul administrării concomitente a unui fibrat (vezi pct. 4.4). Doza inițială pentru acești pacienți este de asemenea, de 5 mg.

*Ezetimib:* administrarea concomitentă de rosuvastatină 10 mg și ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori a ASC pentru rosuvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică, privitor la reacțiile adverse, între rosuvastatină și ezetimib (vezi pct. 4.4).

*Antiacide:* administrarea concomitentă de rosuvastatină și o suspensie conținând un antiacid cu hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat scăderea concentrației plasmatice a rosuvastatinei de aproximativ 50%. Acest efect a fost mai mic atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după rosuvastatină. Nu a fost studiată importanța clinică a acestei interacțiuni.

*Eritromicină:* administrarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a dus la scăderea cu 20% a ASC și scăderea cu 30% a  $C_{max}$  a rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale de către eritromicină.

*Enzime ale citocromului P450:* rezultatele din studiile *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici inhibitor și nici inductor al izoenzimelor citocromului P<sub>450</sub>. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste enzime. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase depinzând de metabolizarea mediată de citocromul P<sub>450</sub>. Nu s-au observat interacțiuni clinice semnificative nici între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau rosuvastatină și ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

*Interacțiuni care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi și Tabelul 1):* atunci când este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină și alte medicamente care determină creșterea cunoscută a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei, dozele de rosuvastatină trebuie scăzute. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât concentrațiile plasmatice de rosuvastatină așteptate să nu depășească pe cele care apar după administrarea de rosuvastatină 40 mg pe zi, în monoterapie; de exemplu, la administrarea concomitentă cu gemfibrozil, trebuie administrată o doză zilnică de 20 mg rosuvastatină (creștere de 1,9 ori a ASC) și de 10 mg rosuvastatină, în cazul administrării concomitente cu asocierea atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori a ASC).

Tabelul 1. Efectul administrării concomitente a unor medicamente asupra concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare a efectului) din studiile clinice publicate

Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC pentru rosuvastatină *
Ciclosporină 75 mg până la 200 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni	10 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	de 7,1 ori ↑
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	5 mg doză unică	3,8 ori ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, timp de 8 zile	10 mg, doză unică	de 3,1 ori ↑
Simeprevir 150 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	10 mg, doză unică	de 2,8 ori ↑
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	2,7 ori ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg o dată pe zi/ dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile	5 mg, doză unică	2,6 ori ↑



Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC pentru rosuvastatină *
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg o dată pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	2,3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	5 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	2,2 ori ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 17 zile	20 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg inițial, apoi 75 mg o dată pe zi	20 mg, doză unică	de 2 ori ↑
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	de 1,9 ori ↑
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibilă	de 1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑**
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, timp de 14 zile	10 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	de 1,2 ori ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 8 zile	10 mg, doză unică	↔
Aleglitazar 0,3 mg, timp de 7 zile	40 mg, timp de 7 zile	↔
Silimarină 140 mg de trei ori pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	↔
Fenofibrat 67 mg de trei ori pe zi, timp de 7 zile	10 mg, timp de 7 zile	↔
Rifampicină 450 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	20 mg, doză unică	↔
Ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	↔
Fluconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 11 zile	80 mg, doză unică	↔
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	28% ↓
Baicalină 50 mg de trei ori pe zi, timp de 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓
<p>*Datele prezentate prin "de x ori" reprezintă un raport simplu între administrarea concomitentă și monoterapia cu rosuvastatină. Datele prezentate ca raport procentual %, reprezintă diferența procentuală % relativă la monoterapia cu rosuvastatină.  Creșterea este indicată prin "↑", lipsa modificărilor prin "↔", iar scăderea, prin "↓",  **În cazul unor studii clinice cu doze diferite de rosuvastatină, tabelul indică valoarea semnificativă</p>		

#### Efectul rosuvastatinei asupra unor medicamente administrate concomitent

*Antagoniști de vitamină K:* ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea dozei de Roxiper la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamină K (de exemplu warfarină sau alt anticoagulant cumarinic) pot duce la creșterea International Normalised Ratio (INR). Întreruperea tratamentului sau scăderea dozelor de Roxiper poate duce la scăderea INR-ului. În astfel de situații, se impune monitorizarea valorilor INR.

*Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (HRT-hormone replacement therapy):* administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și, respectiv, 34%. Această creștere a concentrațiilor plasmatică trebuie avută în vedere când se aleg dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru subiecții care utilizează concomitent rosuvastatină și HRT și, prin urmare, un efect similar nu poate fi exclus. Cu toate acestea, în studiile clinice, asocierea a fost frecvent utilizată la femei și a fost bine tolerată.

#### Alte medicamente

*Digoxină:* pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică, nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative în cazul administrării concomitente de digoxină.

*Acid fusidic:* riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic pe cale sistemică și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic, farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții care au primit această asociere. Dacă administrarea sistemică a acidului fusidic este considerată necesară, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic (vezi și pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Nivelul interacțiunilor medicamentoase la copii și adolescenți nu este cunoscut.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Roxiper este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării.

#### Sarcina

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii.

Dacă sarcina a fost diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, se poate iniția un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu inhibitori ai ECA în cursul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină determină fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a intervenit în al doilea trimestru de sarcină, este recomandată investigarea ecografică a funcției renale și a osificării craniului. Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie observați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date sau sunt limitate (mai puțin de 300 de cazuri de sarcină) în legătură cu utilizarea indapamidei la gravide. Expunerea prelungită la tiazide în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate reduce volumul circulator matern, precum și fluxul sanguin uteroplacentar, ceea ce poate

determina ischemie și retardul creșterii fetoplacentare. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).  
Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare.  
Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial al inhibării HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale aduc informații limitate despre toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul administrării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

#### Alăptarea

Roxiper este contraindicat în timpul alăptării.

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindoprilului și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

Nu există date suficiente privind excreția indapamidei/metaboliților în laptele uman. Este posibil să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamidă și hipokaliemie. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Indapamida este înrudită cu diureticele tiazidice, care au fost asociate, în cazul utilizării în timpul alăptării, cu scăderea sau chiar întreruperea lactației.

Rosuvastatina se excretă în lapte, la șobolan. Nu există date privind excreția în lapte, la om (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

Perindopril și indapamidă

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au arătat niciun efect asupra fertilității la femele și masculi de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu sunt anticipate efecte asupra fertilității umane.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Roxiper nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și folosirea utilajelor dar, la unii pacienți, pot apărea reacții individuale legate de reducerea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului sau în caz de tratament concomitent cu alte medicamente antihipertensive.

Nu s-au efectuat studii care să determine efectul administrării rosuvastatinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza proprietăților sale farmacodinamice, este puțin probabil ca rosuvastatina să afecteze aceste abilități. La conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul tratamentului pot să apară amețeli.

Ca rezultat, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### a. Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

- la perindopril: amețeli, cefalee, paretezii, disgeuzie, tulburări vizuale, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, crampe musculare și astenie.
- la indapamidă: reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții maculopapulare.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele efecte nedorite au putut fi observate în timpul tratamentului și au fost clasificate la următoarea frecvență:

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ )
- Foarte rare ( $< 1/10000$ )
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Perindopril	Indapamidă	Rosuvastatină
<i>Infecții și infestări</i>	Rinită	Foarte rare	-	-
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	-
	Anemie aplastică	-	Foarte rare	-
	Pancitopenie	Foarte rare	-	-
	Leucopenie	Foarte rare	Foarte rare	-
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare	-
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Rare
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate (reacții, mai ales dermatologice, la persoane cu predispoziție la reacții alergice și astmatice)	-	Frecvente	Rare
<i>Tulburări endocrine</i>	Diabet zaharat <sup>1</sup>	-	-	Frecvente
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (vezi pct.4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hiponatremie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	-
	Hipercalcemie	-	Foarte rare	-
	Depleție de potasiu cu hipokaliemie, în special la anumite grupe de populație cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări psihice</i>	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente	-	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-	Cu frecvență necunoscută
	Confuzie	Foarte rare	-	-
	Depresie	-	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale</i>	Amețeli	Frecvente	-	Frecvente

<i>sistemului nervos</i>	Cefalee	Frecvente	Rare	Frecvente
	Parestezii	Frecvente	Rare	-
	Disgeuzie	Frecvente	-	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-	-
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	-
	Neuropatie periferică	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Polineuropatie	-	-	Foarte rare
	Pierdere a memoriei	-	-	Foarte rare
	Accident vascular cerebral, posibil secundar unei hipertensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Posibilitate de debut al unei encefalopatii hepatice în cazul insuficienței hepatice (vezi pct.s 4.3 and 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări oculare</i>	Afectarea vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	-
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Vertij	Frecvente	Rare	-
	Tinitus	Frecvente	-	-
<i>Tulburări cardiace</i>	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare	-
	Infarct miocardic posibil secundar unei hipertensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Torsada vârfurilor (potențial letal) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări vasculare</i>	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare	-
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-	-
	Sindrom Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-	-
<i>Tulburări</i>	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-	Cu frecvență

<i>respiratorii, toracice și mediastinale</i>				necunoscută
	Dispnee	Frecvente	-	Cu frecvență necunoscută
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-	-
	Pneumonie cu eozinofile	Foarte rare	-	-
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Durere abdominală	Frecvente	-	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Rare	Frecvente
	Diaree	Frecvente	-	Cu frecvență necunoscută
	Dispepsie	Frecvente	-	-
	Greață	Frecvente	Rare	Frecvente
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare	-
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare	Rare
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Disfunție hepatică	-	Foarte rare	-
	Icter	-	-	Foarte rare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Prurit	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară	-	Frecvente	-
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	-
	Purpură	-	Mai puțin frecvente	-
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-	-
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	-
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-	-
	Agravarea psoriazisului	Rare*	-	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare	-
	Sindrom Stevens Johnson	-	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Crampe musculare	Frecvente	-	-
	Posibila agravare a unui lupus eritematos diseminat acut	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-	Foarte rare
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	-	Frecvente

	Miopatie (inclusiv miozită)	-	-	Rare
	Rabdomioliză	-	-	Rare
	Sindrom asemănător lupusului	-	-	Rare
	Ruptură musculară	-	-	Rare
	Tulburări ale tendoanelor, uneori complicate cu ruptură de tendon	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Miopatie necrozantă mediată imun	-	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-	-
	Insuficiență renală acută	Foarte rare	Foarte rare	-
	Hematurie			Foarte rare
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	-	
	Ginecomastie	-		Foarte rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie	Frecvente	-	Frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*	-	-
	Indispoziție	Mai puțin frecvente*	-	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-	Cu frecvență necunoscută
	Hipertermie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Fatigabilitate	-	Rare	-
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșterea uremiei	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creșterea creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creșterea bilirubinemiei	Rare	-	-
	Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Scăderea hemoglobinemiei și a hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	
	Creșterea glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Creșterea uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Cădere	Mai puțin frecvente*	-	-

\*Frecvența calculată din studiile clinice pentru reacțiile adverse detectate din raport spontan

<sup>1</sup> Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar  $\geq 5,6 - 6,9$  mmol/l, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridemiei, istoric de hipertensiune arterială).

În cazul altor inhibitori ECA au fost raportate cazuri de SIADH . SIADH poate fi considerată o complicație foarte rară, dar posibilă, asociată cu terapia cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril.

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză.

### **Informații suplimentare legate de rosuvastatină**

#### **Descrierea reacțiilor adverse selectate**

*Efecte renale:* proteinuria, evidențiată prin teste de tip "dipstick" și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Modificări ale proteinelor urinare de la "absente" sau "urme", la "++" sau mai mult, au fost observate la mai puțin de 1% din pacienți, după o perioadă de tratament cu 10 mg și 20 mg, și la aproximativ 3% din pacienții tratați cu 40 mg. O creștere minoră a modificărilor de la "absente" sau "urme" la "+" s-a observat la doze de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria a scăzut sau a dispărut spontan în timpul tratamentului și nu s-a demonstrat a fi un factor predictiv de afecțiune renală acută sau progresivă.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată hematurie, însă studiile clinice au arătat că apariția este rară.

*Efecte la nivelul musculaturii scheletice:* ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la pacienții tratați cu rosuvastatină la toate dozele, dar mai frecvent la doze >20 mg, au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgia necomplicată, miopatia (inclusiv miozită), și, rareori, rabdomioliza care, ocazional, a fost asociată cu afectarea funcției renale.

La un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice de CK proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. În cazul în care concentrațiile plasmatice de CK sunt crescute (>5 ori LSN), tratamentul trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.4).

*Efecte la nivel hepatic:* ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea transaminazelor proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

La utilizarea unor statine au fost descrise următoarele reacții adverse:

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepțional de rare de pneumonie interstițială, mai ales în cazul unui tratament îndelungat (vezi pct. 4.4).

Incidența cazurilor de rabdomioliză, reacții adverse renale severe și reacții adverse hepatice (reprezentate mai ales de creșterea transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

### **Copii și adolescenți**

Creșterea creatinkinazei de peste 10 x LSN și simptomele musculare după efort fizic sau creșterea activității fizice au fost observate mai frecvent într-un studiu clinic de 52 săptămâni, în care s-au făcut comparații între copii și adulți (vezi pct. 4.4). Din alt punct de vedere, profilul siguranței rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România



Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Semnele de supradozaj cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială, uneori asociate cu greață, vărsături, crampe musculare, amețeli, somnolență, confuzie mentală, oligurie cu evoluție spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot apărea tulburări hidroelectrolitice (scăderea natremiei, scăderea potasemiei).

### Abordare terapeutică

Nu există tratament specific în caz de supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsurile de susținere adecvate. Prima măsură terapeutică necesară este eliminarea rapidă a medicamentului ingerat, prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, apoi refacerea echilibrului hidro-electrolitic într-un centru specializat, până revine la normal. Dacă apare hipotensiune arterială marcată, pacientul trebuie plasat în poziția culcat pe spate, cu capul mai jos decât restul corpului. Dacă este necesar, se poate administra o perfuzie cu soluție salină izotonă sau alte metode de refacere a volumului circulant. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice și a concentrațiilor plasmaticice de CK.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi eliminat prin dializă (vezi pct. 5.2). În ceea ce privește rosuvastatina, este puțin probabil ca hemodializa să aducă vreun beneficiu.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiante, combinații inhibitori de HMG CoA reductaza, alte combinații, cod ATC: C10BX13

Roxiper este o asociere de perindopril terț-butilamină (un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei), indapamidă (diuretic derivat de sulfonamidă cu un inel indolic) și rosuvastatină, un antagonist selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale componentelor individuale, în plus celor datorate efectelor sinergice ale combinației de perindopril și indapamidă.

### Mecanism de acțiune

#### Legat de perindopril

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) care transformă angiotensina I în angiotensină II, care este o substanță vasoconstrictoare; adițional, enzima stimulează secreția de aldosteron din cortexul suprarenalei și stimulează degradarea bradikininei, care este o substanță vasodilatoare, în heptapeptide inactive.

Aceste efecte determină:

- scăderea secreției de aldosteron,
- creșterea activității reninei plasmaticice, din cauza lipsei feedbackului negativ al aldosteronului,
- reducerea rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra vaselor musculare și renale, fără retenție hidrosalină concomitentă sau tahicardie reflexă, în perioada tratamentului prelungit.

Efectul antihipertensiv al perindoprilului apare și la pacienții cu renină scăzută sau normală.

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilatul. Cealalți metaboliți sunt inactivi.

Perindoprilul reduce travaliul cardiac:

- prin efectul vasodilatator venos, cauzat probabil, prin modificarea metabolizării prostaglandinelor: reducerea presarcinii,
- prin reducerea rezistenței periferice totale: reducerea postsarcinii.

Studiile clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- reducerea presiunii de umplere în ventriculele drept și stâng,
- reducerea rezistenței periferice totale,
- creșterea debitului cardiac și îmbunătățirea indexului cardiac,
- creșterea regională a debitului sanguin muscular.

Rezultatele testelor de efort au arătat o ameliorare.

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indolic; farmacologic aparține diureticelor tiaزيدice. Indapamida acționează prin inhibarea absorbției de sodiu în segmentul cortical de diluție al tubulilor renali. Crește excreția urinară de ioni de sodiu și clor și, într-o măsură mai mică, crește excreția ionilor de potasiu și magneziu, crescând astfel debitul urinar și prezentând o acțiune antihipertensivă.

#### Legat de indapamidă

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indolic; farmacologic aparține diureticelor tiaزيدice. Indapamida acționează prin inhibarea absorbției de sodiu în segmentul cortical de diluție al tubulilor renali. Crește excreția urinară de ioni de sodiu și clor și, într-o măsură mai mică, crește excreția ionilor de potasiu și magneziu, crescând astfel debitul urinar și prezentând o acțiune antihipertensivă.

#### Legat de rosuvastatină

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima cheie în procesul de transformare a 3-hidroxil-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul receptorilor LDL de pe suprafața celulelor hepatice, crescând captarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică de VLDL, reducând în acest mod numărul total al particulelor de VLDL și LDL.

#### Efecte farmacodinamice

##### Legate de perindopril/indapamidă

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, perindopril/indapamida exercită un efect antihipertensiv dependent de doză asupra tensiunii arteriale sistolice și diastolice, în ortostatism sau clinostatism. Efectul antihipertensiv durează 24 ore. Reducerea tensiunii arteriale se obține în mai puțin de o lună și fără tahifilaxie; întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a determinat un efect antihipertensiv cu caracter sinergic, în relație cu fiecare substanță administrată în monoterapie.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, controlat activ a evaluat ecocardiografic efectul combinației perindopril/indapamidă asupra hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) comparativ cu enalapril în monoterapie.

În PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS [exprimată prin indicele masei ventriculare stângi (IMVS) > 120 g/m<sup>2</sup> la bărbați și > 100 g/m<sup>2</sup> la femei] au fost distribuiți randomizat fie pe perindopril 2 mg/indapamidă 0,625 mg sau pe enalapril 10 mg, o dată pe zi, timp de un an. Doza a fost adaptată conform valorilor tensiunii arteriale, până la perindopril 8 mg și indapamidă 2,5 mg sau enalapril

40 mg, o dată pe zi. Numai 34% dintre subiecți au rămas în tratament cu perindopril 2 mg/indapamidă 0,625 mg (comparativ cu 20% cu enalapril 10 mg).

La sfârșitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ mai mult la grupul tratat cu perindopril/indapamidă (-10,1 g/m<sup>2</sup>), comparativ cu grupul tratat cu enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) la toți pacienții randomizați. Diferența medie dintre grupuri în modificarea IMVS a fost de -8,3 [Î 95% (-11,5-5,0), p < 0,0001].

Un efect mai bun asupra IMVS a fost atins la doze mai mari de perindopril/indapamidă decât cele aprobate pentru medicamentul studiat.

Referitor la tensiunea arterială, diferența medie estimată între grupurile din populația distribuită randomizat a fost de -5,8 mmHg (Î 95% (-7,9,-3,7), p < 0,0001) pentru tensiunea arterială sistolică și -2,3 mmHg [Î 95% (-3,6-0,9), p = 0,0004] pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului perindopril/indapamidă.

#### Legate de perindopril

Perindoprilul este activ în hipertensiunea arterială de toate gradele: ușoară, moderată sau severă.

Reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în ortostatism, cât și în clinostatism. Efectul antihipertensiv după administrarea unei singure doze este maxim la interval de 4 până la 6 ore și se menține peste 24 ore. La 24 ore după administrare există încă un blocaj al enzimei de conversie de aproximativ 80%.

La pacienții care răspund la tratament, normalizarea valorilor tensiunii arteriale apare după o lună de tratament și se menține fără pierderea eficacității.

La întreruperea tratamentului nu apar fenomene de rebound.

Perindoprilul prezintă proprietăți vasodilatatoare și restabilește elasticitatea arterelor principale mari, corectează modificările histologice din arteriolele periferice și determină reducerea hipertrofiei ventriculare stângi. Dacă este necesar, se poate adăuga un diuretic tiazidic, ceea ce duce la efecte aditive sinergice.

Combinăția dintre un inhibitor ECA și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie asociat monoterapiei cu diuretic.

#### *Date din studiile clinice privitor la blocarea dublă a sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)*

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune

cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

#### Legate de indapamidă

Indapamida, administrată în monoterapie, prezintă un efect antihipertensiv ce durează 24 ore. Acest efect apare la doze la care efectul diuretic este minim.

Acțiunea antihipertensivă a indapamidei se datorează ameliorării complianței arteriale și reducerii rezistenței arteriole și a rezistenței totale periferice.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

Peste o anumită doză, diureticele tiazidice și cele înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, iar incidența reacțiilor adverse continuă să crească. Prin urmare, dacă tratamentul nu este eficace, nu se va crește doza.

Studiile cu tratamente de scurtă, medie și lungă durată efectuate la pacienți hipertensivi au arătat că indapamida:

- nu interferează cu metabolismul lipidelor: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride
- nu interferează cu metabolismul carbohidraților, chiar în cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat.

#### Legate de rosuvastatină

Rosuvastatina reduce LDL-colesterolul crescut, colesterolul total și trigliceridele și crește HDL-colesterolul. De asemenea, scade ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și mărește ApoA-I (vezi Tabelul 3). De asemenea, rosuvastatina micșorează raporturile LDL-C / HDL-C, total C / HDL-C și nonHDL-C / HDL-C și ApoB / ApoA-I.

**Tabelul 3. Răspunsul pacienților cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) în funcție de doză (modificarea procentuală medie față de valoarea inițială ajustată)**

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

Un efect terapeutic este obținut în decurs de o săptămână după inițierea tratamentului și 90% din răspunsul maxim este obținut în 2 săptămâni. Răspunsul maxim este de obicei obținut la 4 săptămâni și este menținut ulterior.

Rosuvastatina este eficace la adulții cu hipercolesterolemie, cu și fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și la anumite populații cum sunt diabeticii, sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Prin analiza datelor cumulate din studiile de fază III, rosuvastatina s-a demonstrat a fi eficace la majoritatea pacienților cu hipercolesterolemie de tip IIa și IIb (valoarea inițială medie a LDL-C de aproximativ 4,8 mmol/l) atunci când tratamentul a urmărit atingerea valorilor țintă recomandate de către Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS; 1998); aproximativ 80% din pacienții tratați cu 10 mg au atins concentrațiile țintă recomandate de EAS pentru LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu mare care a inclus 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatină în doze între 20 mg și 80 mg cu proiect de tatonare a dozelor. Toate dozele

s-au demonstrat a avea efecte favorabile asupra parametrilor lipidici și asupra valorilor țintă terapeutice. După creșterea treptată până la o doză zilnică de 40 mg (la 12 săptămâni de tratament), concentrația LDL-C s-a redus cu 53%. 33% din pacienți au atins valorile recomandate pentru LDL-C de către EAS (<3 mmol/l).

Într-un studiu deschis, cu proiect de tatonare a dozelor, 42 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma homozigotă au fost evaluați privind răspunsul lor la tratamentul cu doze de 20-40 mg rosuvastatină. În toată populația, scăderea medie a valorilor LDL-C a fost de 22%.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, rosuvastatina a demonstrat o eficacitate suplimentară în ceea ce privește scăderea concentrației plasmatice a trigliceridelor atunci când a fost administrată în asociere cu fenofibrat și în ceea ce privește creșterea concentrației plasmatice a HDL-C atunci când a fost administrat în asociere cu niacina (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic multi-centric, dublu-orb, placebo-controlat (METEOR) la 984 pacienți cu vârsta cuprinsă între 45 și 70 ani, cu risc scăzut de boală coronariană (definit ca risc Framingham <10% pe o perioadă de 10 ani), cu valori medii ale LDL-colesterolului de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), dar cu ateroscleroză subclinică (detectată prin testul CIMT - Carotid Intima Media Thickness) au fost repartizați randomizat la tratament cu rosuvastatină 40 mg o dată pe zi sau placebo, timp de 2 ani. Rosuvastatina a încetinit semnificativ rata de evoluție a grosimii întimei arterei carotidiene (CIMT) comparativ cu placebo cu -0,0145 mm/an [Î 95% -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Modificarea față de valorile bazale a fost de -0,0014 mm/an (-0,12%/an (fără semnificație statistică)) pentru rosuvastatină, comparativ cu evoluția de +0,0131 mm/an (1,12%/an (p<0,0001)) pentru cei din grupul placebo. Nu a fost încă demonstrată relația directă între scăderea CIMT și reducerea riscului evenimentelor cardiovasculare. Grupele de populație studiate în METEOR prezintă risc scăzut pentru boală coronariană și nu reprezintă populația țintă pentru doza de rosuvastatină de 40 mg. Această doză trebuie prescrisă numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc cardiovascular înalt (vezi pct. 4.2).

Pentru justificarea utilizării statinelor în prevenția primară, a fost efectuat un studiu de evaluare intervențională cu rosuvastatină (JUPITER), asupra efectelor rosuvastatinei asupra incidenței evenimentelor majore cardiovasculare aterosclerotice la 17802 bărbați (≥50 ani) și femei (≥60 ani).

Participanții la studiu au fost repartizați randomizat la tratament cu placebo (n=8901) sau rosuvastatină 20 mg o dată pe zi (n=8901) și au fost urmăriți, în medie, timp de 2 ani.

Concentrația de LDL-colesterol a fost redusă cu 45% (p<0,001) în grupul tratat cu rosuvastatină, comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Într-o analiză post-hoc a unor sub-grupe de pacienți cu risc crescut cu scor de risc Framingham de bază de >20% (1558 subiecți), s-a observat o reducere semnificativă a criteriului de evaluare combinat de mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic (p=0,028) la tratamentul cu rosuvastatină comparativ cu placebo. Reducerea absolută a ratei riscului de eveniment per 1000 pacient-ani a fost de 8,8. În cadrul acestui grup de risc înalt, mortalitatea totală a rămas nemodificată (p=0,193). Într-o analiză post-hoc a unor sub-grupe de pacienți cu risc crescut (9302 subiecți) cu un scor de risc de bază de ≥ 5% (extrapolat pentru a include subiecți cu vârsta de peste 65 ani), s-a observat o reducere semnificativă a criteriului de evaluare combinat final de mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct de miocard (p=0,0003) la grupul tratat cu rosuvastatină, față de cel tratat cu placebo. Reducerea absolută a ratei riscului de eveniment per 1000 pacient-ani a fost de 5,1. În cadrul acestui grup de risc înalt, mortalitatea totală a rămas nemodificată (p=0,076).

În studiul JUPITER, 6,6% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină și 6,2% dintre subiecții tratați cu placebo au întrerupt studiul din cauza unui eveniment advers. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului au fost: mialgie (0,3% la rosuvastatină, 0,2% la placebo), durere abdominală (0,03% la rosuvastatină, 0,02% la placebo) și erupție cutanată tranzitorie (0,02% la rosuvastatină, 0,03% la placebo). Cele mai frecvente reacții adverse cu proporție mai mare sau egală

cu grupul placebo au fost: infecție urinară (8,7% la rosuvastatină, 8,6% la placebo), nazofaringită (7,6% la rosuvastatină, 7,2% la placebo), durere dorsală (7,6% la rosuvastatină, 6,9% la placebo) și mialgie (7,6% la rosuvastatină, 6,6% la placebo).

*Utilizarea la copii și adolescenți*

Nu există date.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Legate de perindopril

*Absorbție și biodisponibilitate*

După administrare orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este de 1 oră.

*Distribuție*

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea de proteinele plasmatică este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei și este dependentă de concentrație.

*Metabolizare*

Perindopril este un pro-medicament. 27% din doza administrată se regăsește în plasmă sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația maximă plasmatică de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 - 4 ore. Deoarece ingestia de alimente scade transformarea în perindoprilat, deci și biodisponibilitatea, perindopril terț-butilamină trebuie administrat oral, în doză unică, dimineața, înainte de micul dejun.

*Eliminare*

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, cu atingerea stării de echilibru în decurs de 4 zile.

*Liniaritate/non-liniaritate*

S-a demonstrat existența unei relații liniare între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

*Vârstnici*

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.

*Insuficiență renală*

În insuficiența renală este necesară ajustarea dozelor în funcție de gradul insuficienței (clearance-ul creatininei).

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

*Ciroză hepatică*

Cinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al medicamentului netransformat este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu scade, de aceea nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Legate de indapamidă

*Absorbție*

Indapamida este rapid și aproape total absorbită din tractul gastro-intestinal.

La om, concentrațiile plasmatică maxime apar la aproximativ o oră după administrarea medicamentului.

*Distribuție*

Legarea de proteinele plasmatică este de 79 %.

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 14 - 24 ore (în medie 18 ore). Administrarea de doze repetate nu produce acumularea indapamidei. Eliminarea se face mai ales prin urină (70 % din doză) și materii fecale (22 %) sub formă de metaboliți inactivi.

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, farmacocinetica este nemodificată.

### Legate de rosuvastatină

#### *Absorbție*

Concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină se ating după 5 ore de la administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

#### *Distribuție*

Rosuvastatina este captată extensiv de ficat, care este principalul loc de sinteză a colesterolului și al clearance-ului LDL-C. Volumul aparent de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină se leagă de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

#### *Metabolizare*

Rosuvastatina este metabolizată limitat (de aproximativ 10%). Studiile *in vitro* asupra metabolismului, în care s-au folosit hepatocite umane au arătat că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea dependentă de citocromul P<sub>450</sub>. Principala izoenzimă implicată a fost CYP2C9 iar izoenzimele 2C19, 3A4 și 2D6 au fost implicate într-o măsură mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt N-desmetil- și lacton-metaboliții. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce metabolitul lactonă este considerat inactiv clinic. Rosuvastatina este responsabilă pentru activitatea inhibitorie asupra unui procent mai mare de 90% din HMG-CoA reductaza sanguină.

### *Eliminare*

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină se excretă nemodificată în materiile fecale (constând în substanță activă absorbită și neabsorbită), iar restul este excretată prin urină. Aproximativ 5% este excretată nemodificat prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 20 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea unor doze mai mari. Media geometrică a clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație 21,7%). Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, captarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest sistem de transport este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

### *Liniaritate/Non-liniaritate*

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza administrată. Administrarea mai multor doze zilnice nu este urmată de modificări ale parametrilor farmacocinetici.

### *Vârstă și sex*

Nu s-a constatat nicio modificare semnificativă clinic, legată de vârstă sau de sex, în ceea ce privește farmacocinetica rosuvastatinei la adulți. Farmacocinetica rosuvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă a fost similară sau mai mică decât la voluntarii tineri (vezi paragraful *Copii și adolescenți* de mai jos).

### *Rasă*

Studii de farmacocinetică au arătat o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor medii ale ASC și C<sub>max</sub> la pacienții asiatici (Japonia, China, Filipine, Vietnam și Coreea) comparativ cu pacienții de rasă albă; populațiile asiatice-indiene prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C<sub>max</sub>. O analiză populațională de farmacocinetică la pacienții de rasă albă și neagră nu a arătat diferențe clinic relevante ale parametrilor farmacocinetici.

### *Insuficiență renală*

Într-un studiu efectuat la pacienți în diferite grade ale insuficienței renale, insuficiența renală ușoară până la moderată nu influențează concentrația plasmatică a rosuvastatinei sau a metabolitului său N-desmetil. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul la creatinină < 30 ml/min) au prezentat o concentrație plasmatică de rosuvastatină de 3 ori mai mare și o concentrație plasmatică a metabolitului N-desmetil de 9 ori mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatică ale rosuvastatinei, la starea de echilibru, la pacienții care efectuează hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari comparativ cu voluntarii sănătoși.

#### *Insuficiență hepatică*

Într-un studiu efectuat la pacienți cu diferite grade de afectare hepatică, nu s-a evidențiat creșterea expunerii la rosuvastatină la pacienții cu un scor Child-Pugh de 7 sau mai mic. Cu toate acestea, 2 pacienți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină de cel puțin de 2 ori mai mare comparativ cu pacienții care prezentau scoruri Child-Pugh mai mici. Nu au fost studiați pacienți cu scoruri Child-Pugh mai mari de 9.

#### *Polimorfism genetic*

Captarea inhibitorilor HMG-CoA reductazei, inclusiv a rosuvastatinei, presupune implicarea transportorilor proteici OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfism genetic SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) apare riscul creșterii concentrației plasmatică a rosuvastatinei. Polimorfismele individuale ale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o expunere mai mare a rosuvastatinei (ASC) comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT or ABCG2 c.421CC. Această specificitate genotipică nu a fost observată în practica clinică, însă, la pacienții care prezintă aceste tipuri de polimorfisme diagnosticate, se recomandă o doză zilnică mai mică de rosuvastatină.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt date suficiente pentru evaluarea parametrilor farmacocinetici la pacienții copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. Un mic studiu farmacocinetic cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) la 18 pacienți copii și adolescenți a demonstrat că expunerea la copii și adolescenți pare a fi comparabilă cu expunerea la pacienții adulți. În plus, rezultatele indică faptul că nu este de așteptat o abatere deosebită de la proporționalitatea dozei.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Legate de perindopril/indapamidă

Perindopril/indapamida prezintă o toxicitate ușor crescută față de cea a componentelor individuale. Manifestările renale nu par a fi potențate la șobolan. Cu toate acestea, combinația în doză fixă determină toxicitate gastro-intestinală la câine și efectele toxice asupra mamei par mai mari la femela de șobolan (comparativ cu perindoprilul în monoterapie).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse apar la doze corespunzătoare unor limite superioare de siguranță foarte mari în comparație cu dozele terapeutice utilizate.

Studiile preclinice efectuate separat pentru perindopril și indapamidă nu demonstrează existența unui potențial genotoxic, carcinogenic sau teratogen.

#### Legate de rosuvastatină

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate după doze repetate, de genotoxicitate și potențial carcinogen nu au arătat nici un risc deosebit pentru om. Nu au fost evaluate testele specifice asupra hERG. Reacțiile adverse care nu au apărut în studiile clinice, însă au fost prezente la animale la administrarea unor doze similare celor recomandate au fost următoarele: în studiile de toxicitate la doze repetate, s-au produs modificări histopatologice hepatice probabil din cauza acțiunii farmacologice a rosuvastatinei, la șoarece, șobolan și, în mai mică măsură, la nivelul veziculei biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la maimuțe și câini, la doze crescute, a fost observată toxicitate testiculară. Într-un studiu efectuat la șobolan, pre- și postnatal, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, ținând cont de dimensiunile, greutatea fetilor și supraviețuirea puilor reduse. Aceste efecte au fost observate la doze toxice pentru mame la o expunere



sistemică de câteva ori mai mare decât nivelul terapeutic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină (tip 200 LM)

Celuloză microcristalină (tip 112)

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu (E470b)

#### *Film*

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg comprimate filmate

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid negru de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Oxid roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10, 20, 30, 60, 90 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11165/2018/01-06

11166/2018/01-06

11167/2018/01-06

11168/2018/01-06

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2019