

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pixoroso 10 mg/4 mg comprimate filmate
Pixoroso 10 mg/8 mg comprimate filmate
Pixoroso 20 mg/4 mg comprimate filmate
Pixoroso 20 mg/8 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pixoroso 10 mg/4 mg comprimate filmate

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

Pixoroso 10 mg/8 mg comprimate filmate

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

Pixoroso 20 mg/4 mg comprimate filmate

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

Pixoroso 20 mg/8 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

comprimat filmat (comprimat)

Pixoroso 10 mg/4 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, biconvexe, marcate cu S1 pe una dintre fețele comprimatului. Diametrul: aproximativ 9 mm.

Pixoroso 10 mg/8 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben-maroniu deschis, rotunde, biconvexe, marcate cu S2 pe una dintre fețele comprimatului. Diametrul: aproximativ 11 mm.

Pixoroso 20 mg/4 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz-portocaliu, rotunde, biconvexe, marcate cu S3 pe una dintre fețele comprimatului. Diametrul: aproximativ 11 mm.

Pixoroso 20 mg/8 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare roz închis, rotunde, biconvexe, marcate cu S4 pe una dintre fețele comprimatului. Diametrul: aproximativ 11 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pixoroso este indicat ca terapie de substituție la acei pacienți care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și perindopril administrate concomitent, la același nivel de doză ca în asociere, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții adulți la care se estimează un risc ridicat pentru un prim eveniment cardiovascular (pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore) sau cu una dintre următoarele afecțiuni coincidente:

- hipercolesterolemie primară (tip IIa, inclusiv hipercolesterolemie familială heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tip IIb),
- hipercolesterolemie familială homozigotă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Posologia uzuală este un comprimat filmat o dată pe zi.

Combinația cu doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial.

Dacă este necesară o schimbare a posologiei, titrarea trebuie făcută cu componentele individuale.

Pacienții trebuie să continue o dietă standard pentru scăderea colesterolului în timpul tratamentului cu Pixoroso.

Pacienți cu insuficiență renală

Pixoroso poate fi administrat la pacienții cu clearance al creatininei ≥ 60 ml/minut și nu este adecvat pentru pacienții cu clearance al creatininei < 60 ml/minut. La acești pacienți, se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponeți (vezi pct. 4.4). Utilizarea rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată pentru toate dozele (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Pixoroso în funcție de funcția renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Pixoroso trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Pixoroso este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Nu a existat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină la subiecții cu scoruri Child-Pugh de 7 sau mai mici. Cu toate acestea, a fost observată o expunere sistemică crescută la subiecții cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 (vezi pct. 5.2). La acești pacienți trebuie luată în considerare o evaluare a funcției renale (vezi pct. 4.4). Nu există experiență la subiecții cu scoruri Child-Pugh peste 9.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pixoroso la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu este recomandat la pacienții copii și adolescenți.

Rasă

O expunere sistemică crescută a fost observată la subiecții de rasă asiatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Polimorfism genetic

Este cunoscut că prezența tipurilor specifice de polimorfism genetic poate duce la creșterea expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). La pacienții cunoscuți cu aceste tipuri specifice de polimorfism se recomandă o doză zilnică mai scăzută de rosuvastatină.

Tratament concomitent

Rosuvastatina în Pixoroso este un substrat al unor proteine de transport (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (care include rhabdomioliza) este crescut atunci când Pixoroso este administrat concomitent 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, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Pixoroso. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Pixoroso nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară o schimbare a posologiei, titrarea trebuie făcută cu componentele individuale.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pixoroso trebuie administrat ca doză unică o dată pe zi, dimineața, înainte de masă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la orice alt inhibitor ACE (enzima de conversie a angiotensinei), la oricare dintre excipienții acestui medicament enumerați la pct. 6.1;
- Istoric de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitori ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Boală hepatică activă, incluzând creșterea inexplicabilă, persistentă, a valorilor serice ale transaminazelor și orice creștere a valorilor serice ale transaminazelor care depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSN);
- La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);
- Stenoză semnificativă a arterei renale bilaterale sau stenoză a arterei către un singur rinichi funcțional (vezi pct. 4.4);
- La pacienți cu miopatie;
- La pacienți cărora li se administrează în asociere o combinație de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct 4.5);
- La pacienți tratați concomitent cu ciclosporină;
- Utilizarea concomitentă cu produse care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/minut/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1);
- Utilizarea concomitentă cu sacubitril/valsartan. Pixoroso nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5);
- Tratamente extracorporeale care conduc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5);
- În timpul sarcinii și alăptării și la femei cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive corespunzătoare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționările și precauțiile speciale referitoare la rosuvastatină și perindopril sunt aplicabile la Pixoroso.

Efecte hepatice

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie utilizată cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool și/sau au istoric de boală hepatică. Se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice înainte de începerea tratamentului și la 3 luni după începerea tratamentului cu rosuvastatină.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară determinată de hipotiroidism sau sindrom nefrotic, boala subiacentă trebuie tratată înaintea începerii tratamentului cu rosuvastatină.

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care începe cu icter colestatic și evoluează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este înțeles.

Luând în considerare efectul rosuvastatinei și perindoprilului, Pixoroso este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice care depășesc de 3 ori limita superioară a normalului (vezi pct. 4.3). Pixoroso trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool și/sau au antecedente de afecțiuni hepatice. Dacă este necesară o schimbare a posologiei, titrarea trebuie făcută cu componentele individuale.

Pacienții la care se administrează Pixoroso care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă administrarea Pixoroso și să beneficieze de urmărire medicală adecvată (vezi pct. 4.8).

Efecte la nivelul musculaturii scheletice

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, de exemplu, mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză, la toate dozele și, în special, la doze de peste 20 mg.

Au fost raportate cazuri foarte rare de rabdomioliză la utilizarea ezetimabei în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică (vezi pct. 4.5) și trebuie să se manifeste prudență în cazul utilizării lor combinate.

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

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- istoric personal sau familial de afecțiuni musculare ereditare
- istoric de toxicitate musculară la administrarea altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau a fibraților
- consum exagerat de alcool
- vârstă > 70 ani
- situații în care poate apărea creșterea nivelurilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- utilizarea concomitentă a fibraților.

La acești pacienți, riscul trebuie evaluat în funcție de posibilele beneficii ale tratamentului și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă valorile CK sunt semnificativ crescute față de valorile inițiale (> 5 x LSN), tratamentul nu trebuie inițiat.

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 x LSN), trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare inițială de > 5 x LSN, atunci tratamentul nu trebuie început.

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 generală de rău sau febră. La acești pacienți trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă concentrațiile plasmatice ale CK sunt mult crescute (> 5 x LSN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar dacă nivelurile CK sunt ≤ 5 ori LSN). Dacă simptomele se remit și nivelurile 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 imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizată clinic prin astenie musculară proximală și creșterea nivelurilor plasmatice ale creatinkinazei, care persistă chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

În puține cazuri, s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). Pixoroso trebuie întrerupt în caz de agravare a simptomelor. Au fost raportate recurențe atunci când a fost (re)administrată aceeași statină sau una diferită.

Tratament concomitent cu alte medicamente

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 gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolide, 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, asocierea rosuvastatină și gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul privind scăderea suplimentară a lipidemiei prin administrarea concomitentă de rosuvastatină și fibrați trebuie atent evaluat, comparativ cu potențialele riscuri ale acestei asocieri. Doza de rosuvastatină de 40 mg este contraindicată pentru utilizarea concomitentă cu fibrați (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Pixoroso nu trebuie administrat concomitent cu formulări sistemice de acid fusidic sau în interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (care include unele decese) la pacienții care au primit acid fusidic și statine în asociere (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară. Tratamentul cu statine poate fi reintrodus la șapte zile după ultima doză de acid fusidic. În circumstanțe excepționale, când este necesar acid fusidic sistemic prelungit, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Pixoroso și a acidului fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Rosuvastatina nu trebuie utilizată la niciun pacient cu afecțiune acută severă, sugestivă pentru miopatie sau care predispune la dezvoltarea insuficienței renale secundare rabdomiolizei (de exemplu, sepsis, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe; convulsii fără control terapeutic).

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate la administrarea de rosuvastatină (vezi pct. 4.8). Atunci când li se prescrie medicamentul, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, administrarea de rosuvastatină trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă cum sunt SSJ sau sindromul DRESS la utilizarea Pixoroso, tratamentul cu Pixoroso nu trebuie reluat niciodată la pacientul respectiv.

Inhibitorii de proteaze

A fost observată expunere sistemică scăzută la rosuvastatină la pacienții la care s-a administrat concomitent rosuvastatină cu diferiți inhibitori de proteaze în asociere cu ritonavir. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii lipidelor prin utilizarea rosuvastatinei la pacienții cu infecție HIV care utilizează inhibitori de protează cât și posibilitatea de concentrații plasmatiche crescute de rosuvastatină la inițierea și titrarea dozelor de rosuvastatină la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează dacă nu se ajustează doza de rosuvastatină. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Pneumonie interstițială

La utilizarea unor statine, în special în caz de 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 febră). Dacă se suspectează că un pacient dezvoltă pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele ca și clasă cresc glicemia iar la unii pacienți cu risc crescut pentru diabet zaharat în viitor pot produce un nivel de hiperglicemie pentru care este adecvată îngrijirea specifică în diabetul zaharat. 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 la risc (glicemie a jeun 5,6 până la 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic cât și paraclinic în acord cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența totală raportată pentru diabet zaharat a fost 2,8% în grupul tratat cu rosuvastatină și 2,3% în grupul tratat cu placebo, în principal la pacienți cu glicemie a jeun 5,6 până la 6,9 mmol/l.

La pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie monitorizat atent în prima lună de tratament cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

Boala coronariană stabilă

Dacă apare un episod de angină pectorală instabilă (majoră sau nu) în cursul primei luni de tratament cu Pixoroso, trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc înainte de continuarea tratamentului.

Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică apare rar la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și este mult mai probabil să apară la pacienții cu depleție hidrică, de exemplu determinată de terapia diuretică, regim hiposodat, dializă, diaree sau vărsături sau la cei cu hipertensiune severă dependentă de renină (vezi pct.4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. Cel mai probabil aceasta apare la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, care se reflectă prin administrarea unor doze crescute de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea terapiei și ajustarea dozelor trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Aceleași considerații trebuie avute în vedere la pacienții cu ischemie miocardică sau boală cerebrovasculară, la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate precipita un infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie administrată o perfuzie cu soluție salină izotonă 9 mg/ml (0,9%). Apariția unui episod tranzitor de hipotensiune arterială nu contraindică continuarea tratamentului, care poate fi administrat în mod obișnuit fără probleme, o dată ce tensiunea arterială a crescut după corectarea volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale la administrarea de Pixoroso. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu constituie motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Pixoroso.

Stenoză aortică sau mitrală, cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză mitrală și obstrucția căii de eiecție a ventriculului stâng (determinată de stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică).

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), tratamentul este contraindicat. Pixoroso nu este adecvat pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 60 ml/minut. La acești pacienți, se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocompnenți (vezi pct.4.2).

La unii pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat creșterea ureei și creatininei plasmatice, de obicei

reversibile după întreruperea tratamentului. Acest efect apare, în special, la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă cu doze scăzute și titrate cu grijă. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant pentru afecțiunile de mai sus, acesta trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu Pixoroso.

La unii pacienți hipertensivi, aparent fără afecțiuni renale vasculare preexistente, s-a observat o creștere, de obicei ușoară și tranzitorie a ureei și creatininei plasmatice, în special când perindoprilul se administrează concomitent cu un diuretic. Acest lucru este mai probabil să apară la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Poate fi necesară reducerea dozei utilizând monocomponentele și/sau întreruperea tratamentului diuretic și/sau a Pixoroso.

Proteinuria, detectată prin testul rapid cu benzi pentru sumarul de urină (dipstick) și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în special 40 mg, unde a fost tranzitorie sau intermitentă în majoritatea cazurilor. Proteinuria nu a reprezentat un indicator predictiv pentru boala renală acută sau în evoluție (vezi pct. 4.8).

Pacienți hemodializați

La pacienții dializați prin membrane cu flux înalt și tratați concomitent cu un inhibitor al ECA, s-au raportat reacții anafilactoidice. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea altui tip de membrană pentru dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Transplant renal

Nu există experiență privind administrarea Pixoroso la pacienții cu transplant renal recent.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Pierderea funcției renale poate apărea la cele mai mici modificări ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală de arteră renală.

Hipersensibilitate/angioedem

Rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8), a fost raportată apariția angioedemului la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui. Acesta poate apărea oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie monitorizat atent până la dispariția completă a simptomelor. În cazurile în care edemul este limitat la nivelul feței și buzelor, în general nu sunt necesare măsuri terapeutice, deși antihistaminele s-au dovedit utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringeal poate fi letal. Când sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot induce obstrucția căilor aeriene, trebuie instituit imediat tratamentul de urgență. Acesta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie ținut sub supraveghere medicală atentă până la remiterea completă și susținută a simptomelor.

La pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitor al ECA, poate crește riscul de apariție al edemului angioneurotic în cazul terapiei cu inhibitor al ECA (vezi pct.4.3).

La pacienții tratați cu inhibitori ECA, angioedemul intestinal a fost rar raportat. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, acesta nu a fost precedat de angioedem facial, iar nivelul esterasei C-1 a fost normal. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie computerizată sau ecografie, sau prin intervenție chirurgicală, iar simptomatologia s-a remis prin întreruperea administrării inhibitorilor ECA.

Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA și care prezintă durere abdominală.

Combinatia de perindopril cu sacubitril/valsartan este contraindicata din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Sacubitril/valsartan nu trebuie initiat decat la 36 de ore dupa administrarea ultimei doze de tratament cu perindopril. Daca tratamentul cu sacubitril/valsartan este oprit, terapia cu perindopril nu trebuie initiata pana la 36 de ore dupa ultima doza de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 si 4.5).

Utilizarea concomitenta a inhibitorilor ECA cu inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) si gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea cailor respiratorii sau a limbii, cu sau fara insuficienta respiratorie) (vezi pct. 4.5). Se recomanda precautie la initierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) si gliptinelor (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) la un pacient deja in tratament cu un inhibitor ECA.

Reactii anafilactoide in cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mica (LDL)

Pacientii in tratament cu inhibitori ai ECA in cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mica (LDL) cu dextran sulfat au manifestat, rareori, reactii anafilactoide care au pus viata in pericol. Aceste reactii au fost evitate prin suspendarea temporara a terapiei cu inhibitor al ECA inaintea fiecarei afereze.

Reactii anafilactoide in cursul desensibilizarii

Pacientii in tratament cu inhibitori ai ECA in cursul terapiei de desensibilizare (de exemplu, la venin de *Hymenoptere*) au manifestat reactii anafilactoide. La acesti pacienti, reactiile au fost evitate prin intreruperea temporara a inhibitorilor ECA, dar acestea au reaparut la reluarea neadecvata a tratamentului.

Neutropenie/agranulocitoza/trombocitopenie/anemie

La pacientii in tratament cu inhibitori ai ECA au fost raportate neutropenie, agranulocitoza, trombocitopenie si anemie. La pacientii cu functie renala normala sau in lipsa factorilor favorizanti, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie administrat cu extrema precautie la pacientii cu boli de collagen, cei aflati in tratament imunodepresiv, in tratament cu alopurinol sau procainamida sau in cazul asocierii acestor factori, in special daca exista o afectare preexistenta a functiei renale. Unii dintre acesti pacienti au dezvoltat infectii grave care, in cateva cazuri, nu au raspuns la tratament antibiotic intensiv. Daca perindoprilul este administrat la acesti pacienti, este necesara monitorizarea periodica a numarului de leucocite si pacientii trebuie atentionati sa raporteze orice simptom de infectie (de exemplu, dureri faringiene, febra).

Rasa

Rezultatele studiilor de farmacocinetica arata o crestere a expunerii la pacientii de rasa asiatica, comparativ cu cei de rasa alba (vezi pct. 4.2, 4.3 si 5.2). Inhibitorii ECA determina o frecventa mare de aparitie a edemului angioneurotic la pacientii de culoare, comparativ cu pacientii de alta rasa. Similar altor inhibitori ai ECA, la pacientii de rasa neagra fata de cei de alta rasa, perindoprilul poate fi mai putin eficace in scaderea tensiunii arteriale, posibil datorita unei prevalente crescute a valorilor mici de renina la populatia hipertensiva de culoare.

Tuse

Tusea a fost raportata in timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA. In mod caracteristic, tusea nu este productiva, este persistenta si dispare la intreruperea tratamentului. Tusea indusa de inhibitori ai ECA trebuie luata in considerare in diagnosticul diferential al tusei.

Interventie chirurgicala/anestezie generala

La pacientii care necesita interventii chirurgicale majore sau in timpul anesteziei cu medicamente care determina hipotensiune arteriala, perindoprilul poate bloca formarea de angiotensina II, secundar eliberarii compensatorii de renina. Tratamentul trebuie intrerupt cu o zi inaintea interventiei chirurgicale. Daca apare hipotensiune arteriala si se considera ca se datoreaza acestui mecanism, aceasta poate fi corectata prin expansiune volemica.

Hiperkaliemie

La unii pacienți aflați în tratament cu inhibitori ai ECA, care includ perindopril, au fost observate creșteri ale potasiului plasmatic; inhibitorii ECA pot determina hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru hiperkaliemie includ: insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (> 70 de ani), diabetul zaharat, afecțiunile intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactona, eplerenona, triamterenul sau amiloridul), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului plasmatic (de exemplu, heparină, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și, în special, antagoniști de aldosteron sau blocante ale receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a înlocuitorilor de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului plasmatic. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, iar potasiul plasmatic și funcția renală trebuie monitorizate. Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus este considerată necesară, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului plasmatic (vezi pct. 4.5).

Asocire cu litiu

În general, nu este recomandată asocierea litiului cu perindopril (vezi pct. 4.5).

Medicamente care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

În general, asocierea perindoprilului cu medicamente care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu nu este recomandată (vezi pct.4.5).

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 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.

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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu Pixoroso și alte medicamente, deși au fost efectuate studii cu rosuvastatină și perindopril separat. Rezultatele acestor studii sunt furnizate mai jos.

Legate de rosuvastatină

Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei

Inhibitorii proteinelor de transport: Rosuvastatina este substrat al anumitor proteine de transport, incluzând 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.

Inhibitorii 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 sănătoși 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. Administrarea 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 medicamente hipolipemiante: Administrarea 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 clinic semnificative în cazul administrării concomitente de fenofibrat, totuși, poate apărea o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrati și doze hipolipemiante (≥ 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic) cresc riscul de miopatie atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori 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 la utilizarea concomitentă a fibraților (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, acești pacienți trebuie să utilizeze doza inițială 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 simultană de rosuvastatină cu o suspensie antiacidă care conține hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat scăderea concentrației plasmatice a rosuvastatinei cu aproximativ 50%. Acest efect a fost mai mic atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după rosuvastatină. Nu a fost studiată semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Eritromicină: Administrarea simultană 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.

Enzimele citocromului P450: Rezultatele din studiile *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici inhibitor, și nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste enzime. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase depinzând de metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu s-au observat interacțiuni clinic

semnificative nici între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

Interacțiuni care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi și Tabelul 1): Când este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină cu alte medicamente care sunt cunoscute pentru creșterea expunerii la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate. Începeți cu o doză zilnică de 5 mg de rosuvastatină dacă expunerea așteptată (ASC) crește de aproximativ 2 ori sau mai mult. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină nu va depăși probabil expunerea după doza zilnică de 40 mg de rosuvastatină luată fără interacțiunea cu alte medicamente; de exemplu, o doză de 20 mg rosuvastatină cu gemfibrozil (creștere de 1,9 ori), și o doză de 10 mg rosuvastatină cu asocierea atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori).

Ticagrelor: Ticagrelor poate afecta excreția renală de rosuvastatină, crescând riscul acumulării pentru rosuvastatină. Deși mecanismul exact nu este cunoscut, în unele cazuri, utilizarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a dus la scăderea funcției renale, creșterea nivelului CPK și rabdomioliză.

Dacă se observă că medicamentul crește ASC pentru rosuvastatină mai puțin de 2 ori, doza inițială nu trebuie scăzută dar trebuie atenție în cazul creșterii dozei de rosuvastatină peste 20 mg.

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

Creșterea de 2 ori sau mai mare de 2 ori a ASC pentru rosuvastatină		
Schema terapeutică pentru medicamentul cu care interacționează	Schema terapeutică pentru rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei *
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi, timp de 15 zile	10 mg doză unică	7,4 ori ↑
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	7,1 ori ↑
Darolutamidă 600 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile	5 mg, doză unică	5,2 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	3,1 ori ↑
Roxadustat 200 mg o dată la două zile	10 mg, doză unică	2,9 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 ↑
Simeprevir 150 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	10 mg, doză unică	2,8 ori ↑
Teriflunomidă	Nu sunt disponibile	2,5 ori ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 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	2,1 ori ↑
Tafamidis 61 mg de două ori pe zi, în zilele 1 și 2, urmat de o dată pe zi din zilele 3 până la 9	10 mg, doză unică	2,0 ori ↑

Capmatinib 400 mg de două ori pe zi	10 mg, doză unică	2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg la interval de 24 ore	20 mg, doză unică	2 ori ↑
Fostamatinib 100 mg de două ori pe zi	20 mg, doză unică	2,0 ori ↑
Creșterea de mai puțin de 2 ori a ASC a rosuvastatinei		
Schema terapeutică pentru medicamentul cu care interacționează	Schema terapeutică pentru rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei *
Febuxostat 120 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	1,9 ori ↑
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	1,9 ori ↑
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	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	1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	1,4 ori ↑
Dronedarone 400 mg de două ori pe zi	Nu sunt disponibile	1,4 ori ↑
Itraconazole 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	1,4 ori ↑**
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, timp de 14 zile	10 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	1,2 ori ↑**
Scăderea ASC a rosuvastatinei		
Schema terapeutică pentru medicamentul cu care interacționează	Schema terapeutică pentru rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei *
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	20% ↓
Baicalină 50 mg de trei ori pe zi, timp de 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓
*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 „↑”, scăderea prin „↓”. **Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune cu diferite doze de rosuvastatină, tabelul indică cel mai semnificativ raport ASC= aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp		

Următoarele medicamente/combinații nu au avut un efect clinic semnificativ asupra ASC pentru rosuvastatină în timpul administrării concomitente: Aleglitazar 0,3 mg administrare la 7 zile; fenofibrat 67 mg, de 3 ori pe zi, 7 zile; fluconazol 200 mg, o dată pe zi, 11 zile; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, de două ori pe zi, 8 zile; ketoconazol 200 mg, de două ori pe zi, 7 zile; rifampicină 450 mg, o dată pe zi, 7 zile; silimarina 140 mg, de trei ori pe zi, 5 zile.

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 rosuvastatină la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamină K (de exemplu, warfarină sau alt anticoagulant cumarinic) poate duce la creșterea raportului internațional normalizat (INR). Întreruperea tratamentului sau scăderea dozelor de rosuvastatină poate duce la scăderea INR-ului. În astfel de situații, este necesară monitorizarea valorilor INR.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și, respectiv, 34%. Această creștere a nivelurilor plasmatice trebuie avută în vedere când se aleg dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru subiecții care

utilizează concomitent rosuvastatină și TSH și, de aceea, 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:

Digoxin: Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică, nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative în cazul administrării concomitente de digoxin.

Acid fusidic: Nu au fost realizate studii de interacțiune cu rosuvastatină și acid fusidic. Riscul de miopatie, care include rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) nu este încă cunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (care includ unele decese) la pacienții care au primit această combinație.

Dacă tratamentul cu acid fusidic administrat pe cale sistemică este necesar, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4.

Legate de perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, 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 cresc riscul de angioedem:

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat până la 36 de ore după administrarea ultimei doze de tratament cu perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat decât la 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Medicamente care induc hiperkaliemie:

Deși potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, hiperkaliemia poate apărea la unii pacienți tratați cu perindopril. Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amiloridă), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare precum ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece se știe că trimetoprimul acționează ca un diuretic care economisește potasiul la fel ca amilorida. Combinația acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, nu este recomandată asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric.

Utilizarea concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3):

Aliskiren: La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, 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 precum dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux înalt (de exemplu, membranele de poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate mică 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 unei membrane diferite pentru dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Utilizare concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.4):

Aliskiren: La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină: În literatură s-a raportat că pacienții cu boală aterosclerotică diagnosticată, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite cu monitorizarea atentă a funcției renale, nivelurilor de potasiu și a tensiunii arteriale.

Estramustină: Risc crescut de reacții adverse precum angioedemul.

Diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, triamteren, amiloridă), săruri de potasiu: Hiperkaliemie (potențial letală), în special în asociere cu insuficiență renală (efecte hiperkaliemice aditive). Nu este recomandată asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea concomitentă este, cu toate acestea, prescrisă, medicamentele trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiență cardiacă, vezi mai jos.

Litiu: Creșterea reversibilă a concentrațiilor plasmatice de litiu și a toxicității a fost observată în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de perindopril cu litiu nu este recomandată, dar dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a nivelurilor plasmatice de litiu (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă care necesită prudență deosebită:

Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale): Studiile epidemiologice sugerează că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

Baclofen: Efect antihipertensiv crescut. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și ajustarea dozei de antihipertensiv la nevoie.

Diuretice care nu economisesc potasiul: Pacienții aflați în tratament cu diuretice, și în special cei cu depleție hidrică și/sau de sare, pot prezenta scăderea excesivă a tensiunii arteriale după inițierea terapiei cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea apariției efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, creșterea aportului de lichide și sare înaintea inițierii terapiei cu doze mici și crescute treptat de perindopril. În hipertensiunea arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a cauzat depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu un inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic care nu economisește potasiul poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv. În insuficiența cardiacă congestivă tratată cu diuretic, inhibitorul ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiul administrat concomitent. În toate cazurile, funcția renală (nivelurile de creatinină) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.

Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă): Eplerenonă sau spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa II sau IV clasificarea NYHA, cu fracție de ejeție <40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înainte de începerea tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi, lunar.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul acetilsalicilic ≥ 3 g/zi: Atunci când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu anti-inflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare terapeutice, inhibitori COX-2 și AINS non-selective), poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Combinația trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente, pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a funcției renale.

Asocieri care necesită oarecare prudență:

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare: Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensiv al perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina sau alți nitrați sau cu alte vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice: Administrarea concomitentă a anumitor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate determina o reducere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct.4.4).

Simptomimetice: Simptomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Aur: La pacienții tratați concomitent cu derivați injectabili de aur (aurotiomalat de sodiu) și inhibitori ECA, inclusiv perindopril, au fost raportate rareori reacții de tip nitritoid (cu simptome ce includ eritem facial tranzitor, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Pixoroso (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Pe baza datelor existente cu componentele individuale descrise mai jos, Pixoroso este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Rosuvastatină

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.

Perindopril

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitorii ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, prin urmare, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă.

În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu inhibitori ai ECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Pe baza datelor existente cu componentele individuale descrise mai jos, Pixoroso este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Rosuvastatină

Datele limitate din rapoartele publicate indică faptul că rosuvastatina este prezentă în laptele uman. Rosuvastatina este excretată în laptele șobolanilor. Datorită mecanismului de acțiune al rosuvastatinei, există un risc potențial de reacții adverse la sugar.

Perindopril

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea comprimatelor de perindopril în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindopril 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 nou-născutului sau prematurului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studii clinice privind efectele Pixoroso asupra fertilității.

Nu se cunosc efecte asupra fertilității după utilizarea rosuvastatinei.

Perindopril nu are niciun efect asupra performanței de reproducere sau a fertilității.

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

Nu s-au efectuat studii care să determine efectul administrării Pixoroso asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Rosuvastatina, pe baza proprietăților sale farmacodinamice, este puțin probabil să afecteze această capacitate.

Perindopril nu are efect direct asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar, la unii pacienți pot apărea reacții individuale, legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului sau în cazul asocierii cu alt medicament antihipertensiv.

În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care iau Pixoroso.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

Reacțiile adverse care apar la administrarea rosuvastatinei sunt, în general, ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost excluși din cauza reacțiilor adverse.

Profilul de siguranță al perindoprilului este comparabil cu profilul de siguranță al inhibitorilor ECA.

Cele mai frecvente evenimente adverse observate pentru perindopril și raportate în studiile clinice sunt: amețeli, cefalee, paretezii, vertij, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, diaree, disgeuzie, dispepsie, greață, vărsături, prurit, erupție cutanată tranzitorie, crampe musculare și astenie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

În timpul tratamentului cu rosuvastatină și perindopril, administrate împreună sau separat și clasificate în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, la rubrica de frecvență utilizând următoarea convenție, au fost observate următoarele reacții adverse:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Rosuvastatină	Perindopril
Infecții și infestări	Rinită	-	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	-	Mai puțin frecvente*
	Agranulocitoză sau pancitopenie	-	Foarte rare
	Leucopenie/neutropenie	-	Foarte rare
	Anemie hemolitică la pacienții cu o deficiență congenitală de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem	Rare	-
Tulburări endocrine	Diabet zaharat ¹	Frecvente	-
	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)	-	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	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*
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziție	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Stare confuzională	-	Foarte rare
	Depresie	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente

	Parestezii	-	Frecvente
	Disgeuzie	-	Frecvente
	Somnolență	-	Mai puțin frecvente*
	Sincopă	-	Mai puțin frecvente*
	Neuropatie periferică	Cu frecvență necunoscută	-
	Polineuropatie	Foarte rare	-
	Pierderi de memorie	Foarte rare	-
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Miastenia gravis	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări oculare	Afectare a vederii	-	Frecvente
	Miastenie oculară	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	-	Frecvente
	Tinitus	-	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	-	Mai puțin frecvente*
	Tahicardie	-	Mai puțin frecvente*
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Aritmii	-	Foarte rare
	Infarct miocardic posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	-	Frecvente
	Vasculită	-	Mai puțin frecvente*
	Înroșire	-	Rare
	Sindrom Raynaud	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Dispnee	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Bronhospasm	-	Mai puțin frecvente
	Pneumonie cu eozinofile	-	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Frecvente
	Diaree	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Dispepsie	-	Frecvente
	Greață	Frecvente	Frecvente

	Vărsături	-	Frecvente
	Xerostomie	-	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Icter	Foarte rare	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente
	Reacție de fotosensibilitate	-	Mai puțin frecvente*
	Pemfigoid	-	Mai puțin frecvente*
	Agravarea psoriazisului	-	Rare*
	Eritem polimorf	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens Johnson	Cu frecvență necunoscută	-
	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	-	Frecvente
	Artralgie	Foarte rare	Mai puțin frecvente*
	Mialgie	Frecvente	Mai puțin frecvente*
	Miopatie (include miozită)	Rare	-
	Rabdomioliză	Rare	-
	Sindrom de tip lupus	Rare	-
	Ruptura musculară	Rare	-
	Tulburări ale tendonului, uneori complicate de ruptură	Cu frecvență necunoscută	-
	Miopatie necrotizantă mediată imunitar	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	-	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	-	Rare
	Anurie/Oligurie	-	Rare
	Hematurie	Foarte rare	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	-	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	Foarte rare	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Frecvente
	Durere toracică	-	Mai puțin frecvente*
	Indispoziție	-	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente*
	Pirexie	-	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creșterea uremiei		Mai puțin frecvente*
	Creșterea creatininemiei	-	Mai puțin

			frecvente*
	Creșterea bilirubinemiei	-	Rare
	Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice	Rare	Rare
	Scăderea hemoglobinemiei și a hematocritului (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	-	Mai puțin frecvente*

* Frecvența calculată din studiile clinice pentru reacțiile adverse detectate în urma raportărilor spontane

Informații suplimentare legate de rosuvastatină

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efecte renale: Proteinuria, evidențiată prin testul rapid cu benzi pentru sumarul de urină (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 dozele de 10 mg și 20 mg, și la aproximativ 3% din pacienții tratați cu doza de 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 incidența este rară.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice: 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, mioopia (inclusiv miozită) și, rareori, rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală acută. 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 valorilor serice ale 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 valorilor serice ale transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

Informații suplimentare legate de perindopril

Studiile clinice

În timpul perioadei randomizate a studiului EUROPA au fost colectate numai reacțiile adverse grave. Puțini pacienți au prezentat reacții adverse grave, și anume 16 (0,3%) din cei 6 122 pacienți tratați cu perindopril, iar în cazul pacienților tratați cu placebo doar 12 (0,2%) din cei 6 107. La pacienții tratați

cu perindopril, s-a observat hipotensiune arterială la 6 pacienți, angioedem la 3 pacienți și stop cardiac brusc la 1 pacient. Mai mulți pacienți s-au retras din cauza tusei, hipotensiunii arteriale sau altor intoleranțe la perindopril decât la placebo, respectiv 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

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 posibilă reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Pixoroso la om.

Rosuvastatină:

Simptome și tratament

Nu există tratament specific în caz de supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsurile de susținere adecvate. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice și a concentrațiilor plasmatice de CK. Este puțin probabil ca hemodializa să aducă vreun beneficiu.

Perindopril:

Simptome

Semnele și simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc hipovolemic, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratament

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj: administrarea intravenoasă a unei perfuzii cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate (poziție anti-șoc).

Dacă este posibil, se poate administra angiotensină II în perfuzie și/sau catecolamine intravenos. Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Pace-makerul este recomandat în bradicardia rezistentă la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, concentrațiile serice ale electroliților și creatininei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care modifică profilul lipidic, combinații de diferite medicamente care modifică profilul lipidic, codul ATC: C10BX21.

Pixoroso este o combinație de rosuvastatină, care este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei și perindopril sare de terț-butilamină, care este un inhibitor ECA. Proprietățile sale farmacologice, ca medicament, sunt derivate din cele ale fiecăruia dintre componente luate separat.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

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

Rosuvastatina scade concentrațiile crescute de LDL-colesterol, colesterol total și trigliceride și crește HDL-colesterolul. De asemenea, rosuvastatina scade Apo-B, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, rapoartele LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, Apo-B/ApoA-I și crește ApoA-I. (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. 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

Efectul terapeutic se obține într-o săptămână de la începerea tratamentului și 90% din răspunsul maxim este atins după 2 săptămâni. Răspunsul maxim este atins, de obicei, după 4 săptămâni și se menține ulterior.

Perindopril

Perindopril este un inhibitor al enzimei care transformă angiotensina I în angiotensină II (enzima de conversie a angiotensinei - ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină II, cu proprietăți vasoconstrictoare, și determină degradarea bradikininei, cu proprietăți vasodilatatoare, în heptapeptide inactive. Inhibarea ECA determină o reducere a concentrațiilor plasmatice de angiotensină II, care conduc la creșterea activității reninei plasmatice (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikina, inhibarea ECA va determina și o creștere a activității sistemelor kalikreină-kinină circulatorii și tisulare (astfel activând sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la efectul inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și este parțial responsabil pentru apariția anumitor reacții adverse (de exemplu, tusea). Perindoprilul acționează prin intermediul metabolitului său activ perindoprilat. Ceilalți metaboliți nu prezintă activitate inhibitoare a ECA *in vitro*.

Eficacitate și siguranță clinică

Pixoroso nu a fost studiat cu privire la morbiditate și mortalitate.

Rosuvastatină

Rosuvastatina este eficace la adulții cu hipercolesterolemie, cu și fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și la anumite grupe speciale de pacienți 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 - European Atherosclerosis Society; 1998); aproximativ 80% din pacienții tratați cu doza de 10 mg au atins valorile 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 protocol de tatonare a dozelor. S-a demonstrat că toate dozele au 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%. Treizeci și trei la sută (33%) din pacienți au atins valorile recomandate de EAS pentru LDL-C (< 3 mmol/l).

Într-un studiu deschis, cu protocol de tatonare a dozelor, 42 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma homozigotă au fost evaluați privind răspunsul la tratamentul cu doze de rosuvastatină de 20-40 mg. 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 administrată în asociere cu niacina (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, placebo-controlat (METEOR) la 984 pacienți cu vârstă 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 intimei 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 17 802 bărbați (≥ 50 ani) și femei (≥ 60 ani).

Participanții la studiu au fost repartizați randomizat la tratament cu placebo ($n = 8\,901$) sau rosuvastatină 20 mg o dată pe zi ($n = 8\,901$) 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 subgrupe de pacienți cu risc crescut, cu scor de risc Framingham de bază de $> 20\%$ (1 558 subiecți), s-a observat o reducere semnificativă a obiectivului combinat de mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct de miocard ($p = 0,028$) la tratamentul cu rosuvastatină versus placebo. Reducerea absolută a ratei riscului de eveniment per 1 000 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 subgrupe de pacienți cu risc crescut (9 302 subiecți) cu un scor de risc de bază de $\geq 5\%$ (extrapolat pentru a include subiecți cu vârsta de peste 65 ani), s-a observat o reducere semnificativă a obiectivului 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 1 000 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).

Perindopril

Perindoprilul este activ în tratamentul hipertensiunii arteriale de toate gradele: ușoară, moderată, severă; reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică atât în clinostatism, cât și în ortostatism. Perindoprilul reduce rezistența vasculară periferică și, astfel, scade tensiunea arterială. Ca o consecință, crește fluxul sanguin periferic, fără modificarea frecvenței cardiace. De regulă, fluxul sanguin renal crește, în general fără modificarea ratei de filtrare glomerulară (RFG). Activitatea antihipertensivă este maximă între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și persistă cel puțin 24 de ore; efectul terapeutic remanent reprezintă aproximativ 87 până la 100% din efectul maxim.

Reducerea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratamentul cu perindopril, normalizarea tensiunii arteriale se obține în decurs de o lună și se menține fără apariția tahifilaxiei. Întreruperea tratamentului nu determină, ca efect de rebound, creșterea tensiunii arteriale.

Perindopril reduce hipertrofia ventriculului stâng.

La om, s-a demonstrat existența unui efect vasodilatator al perindoprilului. Acesta îmbunătățește elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen la nivelul arterelor mici.

Terapia adăugată cu perindopril și diuretice tiazidice determină un efect sinergic de tip aditiv antihipertensiv. Această asocieră reduce riscul de hipokaliemie determinat de tratamentul cu un diuretic.

Date provenite din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

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 asocieră 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.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Pixoroso la copii și adolescenți.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pixoroso la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor cardiovasculare și tratamentul dislipidemiei și hipertensiunii arteriale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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 metabolizării, în care s-au folosit hepatocite umane, au arătat că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea dependentă de citocromul P450. 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 de inhibarea activității a mai mult de 90% din HMG-CoA reductaza circulantă.

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 nemodificată 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

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici după doze zilnice multiple.

Vârstă și sex

Nu există niciun efect semnificativ clinic al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei la adulți.

Rasă

Studii de farmacocinetică au aratat o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor medii ale ASC și $C_{\max}$ la pacienții de rasă galbenă (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 $C_{\max}$. O analiză populațională de farmacocinetică a populației nu a arătat diferențe relevante clinic ale parametrilor farmacocinetici între grupurile de rasă albă și rasă neagră.

Insuficiență renală

Într-un studiu efectuat la pacienți cu 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 creatininei < 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 plasmatice 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

Disponerea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfismele individuale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o creștere a expunerii la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Genotiparea specifică nu a fost stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții la care se cunoaște că au aceste tipuri de polimorfism, este recomandată o doză zilnică mai mică.

Perindopril

Absorbție

După administrare orală, absorbția perindoprilul este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este de 1 oră.

Metabolizare

Perindoprilul este un pro-medicament. 27% din doza de perindopril administrată este transformată în perindoprilat, metabolitul activ. Pe lângă perindoprilul activ, mai rezultă încă 5 metaboliți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore. Deoarece ingestia de alimente scade conversia perindoprilului în perindoprilat, deci și biodisponibilitatea, perindoprilul trebuie administrat în doză unică, înainte de micul dejun.

Liniaritate

A fost demonstrată existența unei relații liniare între doza de perindopril și concentrația plasmatică.

Distribuție

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

Eliminare

Perindoprilatul se elimină prin urină, iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică al fracțiunii nelegate de proteine este de aproximativ 17 ore, iar concentrația la starea de echilibru este atinsă în decurs de 4 zile.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

În insuficiența renală se recomandă ajustarea dozelor în funcție de severitatea afectării renale (clearance-ul creatininei).

Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin dializă; clearance-ul este de 70 ml/minut.

Pacienți cu ciroză

Farmacocinetica perindoprilului este modificată în ciroza hepatică: clearance-ul hepatic al perindoprilului este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat rămâne nemodificată și, prin urmare, ajustarea dozelor nu este necesară (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii preclinice cu Pixoroso.

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 determinate de acțiunea farmacologică 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 fetoșilor 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 de expunere sistemică.

Perindopril

Toxicitate cronică

Studiile de toxicitate orală cronică efectuate la șobolan și maimuță au evidențiat că organul țintă al toxicității este rinichiul, iar afectarea este reversibilă.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra fertilității

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au evidențiat efect embriotoxic sau teratogen ale perindoprilului. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc reacții adverse în ultimul stadiu de dezvoltare fetală. La rozătoare și iepuri au fost raportate deces fetal și anomalii congenitale (leziuni renale), precum și creșterea mortalității perinatale și postnatale.

Carcinogeneză, mutagenză

În studiile *in vivo* și *in vitro* nu s-a observat potențial mutagen. Nu s-a observat niciun efect cancerigen în studiile pe termen lung la șobolani și șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Crospovidonă tip A

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu (E470b)

Film de acoperire

- Pixoroso 10 mg/4 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

- Pixoroso 10 mg/8 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid galben de fer (E172)

- Pixoroso 20 mg/4 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

- Pixoroso 20 mg/8 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (din OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10, 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

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16150/2025/01-05

16151/2025/01-05

16152/2025/01-05

16152/2025/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, <http://www.anm.ro>.

Iulie 2025.