

Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku

Liek, ktorý svojou charakteristikou nepatrí do žiadnej referenčnej skupiny zaradenej v zozname kategorizovaných liekov

Typ žiadosti A1N

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Držiteľ registrácie:

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: Krka d.d. Novo Mesto
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): Šmarješka cesta 6
Novo Mesto
8501
Slovinsko

2. Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: Krka Slovensko s.r.o
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): Turčianska 2
Bratislava
821 09

3. Osoba oprávnená konať za držiteľa registrácie:

Meno a priezvisko: Marjan Vrbnjak
E-mailová adresa: marjan.vrbnjak@krka.biz
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): 57104501, 0903 251 246

Časť B Údaje o lieku

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

8574C Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 filmom obalené tablety, tbl flm, p.o., tbl flm 30x10 mg/4 mg/1,25 mg (blis.OPA/AI/PVC/AI)

2. ATC kód liečiva: C10BX13

3. Identifikácia lieku uvedením položky alebo podpoložky colného sadzovníka: 3004900000

4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku s uvedením všetkých v ňom obsiahnutých liečiv:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu), 4 mg perindoprilu terc-butylamínu a 1,25 mg indapamidu.

Pomocné látky:

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (typ 200 LM)

Mikrokryštalická celulóza (typ 112)

Krospovidón (typ A)

Koloidný bezvodý oxid kremičitý Stearan horečnatý (E470b) Filmový obal Polyvinyl alkohol Oxid titaničitý (E171) Makrogol 3350 Mastenec Červený oxid železitý (E172) Čierny oxid železitý (E172) Žltý oxid železitý (E172)	
5. Typ lieku: <input type="checkbox"/> ORIGINÁLNY LIEK <input checked="" type="checkbox"/> 1. GENERICKÝ LIEK <input type="checkbox"/> 2. GENERICKÝ LIEK <input type="checkbox"/> 3. GENERICKÝ LIEK <input type="checkbox"/> 1. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK <input type="checkbox"/> 2. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK <input type="checkbox"/> 3. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
6. Registračné číslo:	58/0267/18-S
<i>Dátum ukončenia platnosti rozhodnutia o registrácii lieku:</i>	august 2023
7. Návrh úradne určenej ceny lieku (cena od výrobcu alebo dovozcú):	4,54
8. Prepočet navrhovanej úradne určenej ceny na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni:	7,12

Časť C	Štandardná dávka liečiva (ŠDL)
1. Veľkosť dennej definovanej dávky (DDD) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	
2. Návrh veľkosti ŠDL:	
	1 DF
3. Počet navrhovaných ŠDL v jednom balení lieku:	
	30
4. Odôvodnenie návrhu štandardnej dávky liečiva, ak sa návrh odlišuje od dennej definovanej dávky liečiva určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou: Navrhovaná veľkosť ŠDL je stanovaná v súlade s § 3 ods. 1 písm. b) vyhlášky 435/2011 ako priemerný počet kusov liekovej formy na jeden deň liečby alebo jeden cyklus liečby. Podľa SPC sa liek Roxiper podáva jedenkrát denne, najlepšie ráno a pred jedlom.	

Časť D	Návrh zaradenia lieku v zozname kategorizovaných liekov
1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: UZP 4,41 EUR, UZP/ŠDL 0,147 EUR	
2. Odôvodnenie návrhu maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: Pri navrhovanej úhrade sú jednotlivé sily lieku Roxiper nákladovo-efektívnou liečebnou stratégiou v porovnaní s relevantným komparátorom. Vyplýva to z farmakoekonomickej analýzy	

vykonanej v súlade s legislatívnymi požiadavkami zákona 363/2011, vyhlášky 422/2011 a Metodickéj pomôcky pre vykonávanie farmako-ekonomického rozboru lieku a medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny.

Navrhujeme zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov so spôsobom úhrady I.

3. Návrh indikačného obmedzenia:

Hradená liečba sa môže indikovať v indikáciách schválených pri registrácii.

Pred začatím hradenej liečby, po troch mesiacoch a následne v polročných intervaloch, sa monitoruje aktivita enzýmov alanínaminotransferázy (ALT) a kreatínínkinázy (CK) s cieľom eliminovať možné významné nežiaduce účinky. Liečba je kontraindikovaná ak aktivita enzýmu

- a) ALT pred začiatkom alebo počas liečby presahuje trojnásobok hornej hranice normy,
- b) CK presahuje päťnásobok hornej hranice normy alebo sa v priebehu liečby objaví myalgia a/alebo myopatia.

Efekt liečby na lipidové spektrum sa zhodnotí po troch mesiacoch od začiatku liečby.

Podmienkou hradenej liečby je abstinencia alkoholu, fajčenia a nedostatočný efekt minimálne trojmesačného diétného stravovania s nízkym obsahom cholesterolu a živočíšnych tukov spolu s trojmesačným pravidelným telesným cvičením. Pri hodnotách BMI nad 30 je podmienkou začiatku hradenej liečby statínmi pokles hmotnosti najmenej o tri kg po trojmesačnom diétnom režime.

4. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára: DIA, END, GER, INT, KAR, KLF

5. Návrh obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas: NIE

Časť E Úradne určená cena lieku v iných členských štátoch EÚ

Uvádza sa v príslušnej národnej mene.

Prepočet cien na menu euro sa vykoná na základe kurzu vypočítaného ako aritmetický priemer denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou za obdobie dvanástich mesiacov predchádzajúcich mesiacu, v ktorom sa žiadosť podáva.

1. Belgicko	EUR	
2. Bulharsko	BGN	EUR
3. Česká republika	CZK	EUR
4. Cyprus	EUR	
5. Dánsko	DKK	EUR
6. Estónsko	EUR	
7. Fínsko	EUR	
8. Francúzsko	EUR	
9. Grécko	EUR	
10. Holandsko	EUR	
11. Chorvátsko	HRK	EUR
12. Írsko	EUR	
13. Litva	EUR	
14. Lotyšsko	EUR	
15. Luxembursko	EUR	
16. Maďarsko	HUF	EUR
17. Malta	EUR	
18. Nemecko	EUR	
19. Poľsko	PLN	EUR
20. Portugalsko	EUR	
21. Rakúsko	EUR	
22. Rumunsko	RON	EUR
23. Slovinsko	EUR	
24. Španielsko	EUR	
25. Spojené kráľovstvo	GBP	EUR
26. Švédsko	SEK	EUR
27. Taliansko	EUR	

Európska referenčná cena lieku - EUR

Časť F Zoznam členských štátov EÚ, v ktorých má liek úradne určenú cenu spolu s uvedením overiteľných zdrojov údajov o cene lieku podľa § 94 ods. 8 zákona

Vypĺňa sa, ak ide o liek podľa § 16 ods. 7 zákona, t.j. ak predmetom žiadosti je originálny liek a v žiadnom členskom štáte EÚ nie sú registrované lieky iných držiteľov registrácie, ktoré by sa vyznačovali rovnakou kombináciou liečiva, liekovej formy a množstva liečiva v jednej dávke lieku.

Na účely preukazovania úradne určenej ceny originálneho lieku podľa § 16 ods. 7 zákona sa na počet kusov liekovej formy v balení lieku neprihliada.

1. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
2. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
3. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
4. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
5. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:

Časť G**Suma úhrad zdravotných poisťovní**

V zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

Tabuľka 1: Predpokladaná suma úhrad za 24 mesiacov od zavedenia lieku Roxiper do ZKL

Rok	2019*	2020	2021**	Spolu
Počet mesiacov	9	12	3	24
Roxiper 30 x 10 mg/4 mg/1,25 mg	358,70 €	966,85 €	358,09 €	1 683,65 €
Roxiper 30 x 20 mg/4 mg/1,25 mg	643,58 €	1 735,28 €	642,70 €	3 021,56 €
Roxiper 30 x 10 mg/8 mg/2,5 mg	175,80 €	474,07 €	175,58 €	825,45 €
Roxiper 30 x 20 mg/8 mg/2,5 mg.	298,70 €	805,65 €	298,39 €	1 402,74 €
Roxiper Spolu	1 476,78 €	3 981,85 €	1 474,76 €	6 933,39 €

*od 1.4.2019; **do 31.3.2021

Časť H**Zmluva so zdravotnou poisťovňou**

ÁNO

NIE

Príloha č.1**Údaje o účinnosti lieku podložené výsledkami klinických skúšok****ROXIPER**

- *Liek Roxiper predstavuje fixnú kombináciu rosuvastatínu, perindopril terc-butylamínu a indapamidu, liečiv s rozdielnym a zároveň komplementárnym účinkom na zlepšenie kontroly hypertenzie a sprievodných komorbidít ako napríklad primárnej hypercholesterolémie.*
- *Liečivá obsiahnuté v polykomponentnej tablete lieku Roxiper sú v reálnej praxi dobre overené a na Slovensku rutine používané.*
- *Podávanie kombinácie perindoprilu a indapamidu na základe klinických štúdií preukázateľne znižuje hladiny STK a DTK a znižuje riziko vaskulárnych príhod.*
- *Rosuvastatín v dávke 10 – 40 mg bol v rámci klinických štúdií účinnejší v optimalizácii lipidového profilu pacientov s hypercholesterolémiou ako ekvivalentné dávky atorvastatínu a ekvivalentné alebo vyššie dávky simvastatínu a pravastatínu.*
- *V rámci neintervenčnej štúdie SYNERGY sa pri použití kombinovanej terapie perindoprilom, indapamidom a rosuvastatínom preukázala významná, od dávky závislá redukcia STK a hladín LDL-C.*
- *Ekvivalentná rýchlosť a rozsah absorpcie liečiv podávaných vo forme FK rosuvastatínu perindoprilu a indapamidu v porovnaní so súbežnou administráciou FK indapamidu/perindoprilu a monokomponentnej tablety rosuvastatínu bola preukázaná v bioekvivalenčných štúdiách.*
- *Terapia fixnou kombináciou liečiv, v porovnaní so súčasným podávaním monokomponentov zlepšuje úroveň kontroly krvného tlaku.*
- *Pacienti s hypertenziou a súbežnými dyslipidémiami profitujú z kombinovanej terapie antihypertenzív a statínov.*

Liek Roxiper predstavuje fixnú kombináciu rosuvastatínu, perindopril terc-butylamínu a indapamidu, liečiv s rozdielnym a zároveň komplementárnym účinkom na zlepšenie kontroly hypertenzie a sprievodných komorbidít.

Roxiper je fixnou kombináciou **rosuvastatínu, perindopril terc-butylamínu a indapamidu**, ktorá sa v zmysle registrovanej indikácie má použiť ako substitučná liečba u dospelých pacientov adekvátne kontrolovaných rosuvastatínom, perindoprilom a indapamidom podávaných vo voľnej kombinácii v rovnakých dávkach ako vo fixnej kombinácii na liečbu esenciálnej hypertenzie a jednej z nasledujúcich komorbidít: primárna hypercholesterolémia (typ IIa vrátane heterozygotnej familiárnej hypercholesterolémie), zmiešaná dyslipidémia (typ IIb) alebo homozygotná familiárna hypercholesterolémia.

Jednotlivé monokomponenty lieku Roxiper zodpovedajú v zmysle registrovaných indikácií registrovanej indikácii lieku Roxiper.

Perindopril terc-butylamín je v zmysle registrovanej indikácie indikovaný na liečbu **hypertenzie**, srdcového zlyhávania a stabilného ochorenia srdcových ciev (1).

Indapamid sa v zmysle registrovanej indikácie používa na liečbu **artériovej hypertenzie (2)**.

Rosuvastatín je v zmysle registrovanej indikácie určený ako prídavná liečba so súbežne navrhovanou diétou na zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteínu B a hladiny triacylglycerolov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov alebo starších s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku. Rosuvastatín je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL cholesterolu u dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné (3).

Liek Roxiper je dostupný v štyroch kombináciách síl monokomponentov:

- 10 mg rosuvastatínu, 4 mg perindopril terc-butylamínu, 1,25 mg indapamidu
- 20 mg rosuvastatínu, 4 mg perindopril terc-butylamínu, 1,25 mg indapamidu
- 10 mg rosuvastatínu, 8 mg perindopril terc-butylamínu, 2,5 mg indapamidu
- 20 mg rosuvastatínu, 8 mg perindopril terc-butylamínu, 2,5 mg indapamidu

Variabilné kombinácie jednotlivých dávok monokomponentov umožňujú pokryť ich širokú škálu terapeutických dávok. Spôsob podania lieku Roxiper je zhodný a navzájom nekonfliktný so spôsobom podávania jeho monokomponentov (1; 2; 3; 4). Odporúča sa podávať jednu tabletu lieku Roxiper, preferenčne ráno pred jedlom (4).

Liečivá obsiahnuté v polykomponentnej tablete lieku Roxiper sú v reálnej praxi dobre overené a na Slovensku rutine používané.

Perindopril, indapamid a rosuvastatín sú liečivá, ktoré sú na území Slovenskej republiky rutine používanou intervenciou pri liečbe hypertenzie a sprievodných komorbidít. Početnosť uhradených balení liekov, ktoré obsahujú jednotlivé liečivá, za rok 2017 je získaná z údajov Národného centra zdravotníckych informácií a sumarizovaná v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Počet spotrebovaných balení liekov obsahujúcich liečivá perindopril, indapamid a rosuvastatín za rok 2017 (údaje získané na vyžiadanie z Národného centra zdravotníckych informácií)

Liečivo	Počet spotrebovaných balení (ks)
Indapamid	571 495
Perindopril*	143 594
FK indapamidu a perindoprilu**	334 939
Rosuvastatín	94 736

*spotreba monokomponentných liekov obsahujúcich liečivo perindopril terc-butylamín **spotreba liekov obsahujúcich FK liečiv indapamid a perindopril terc-butylamín
FK-fixná kombinácia

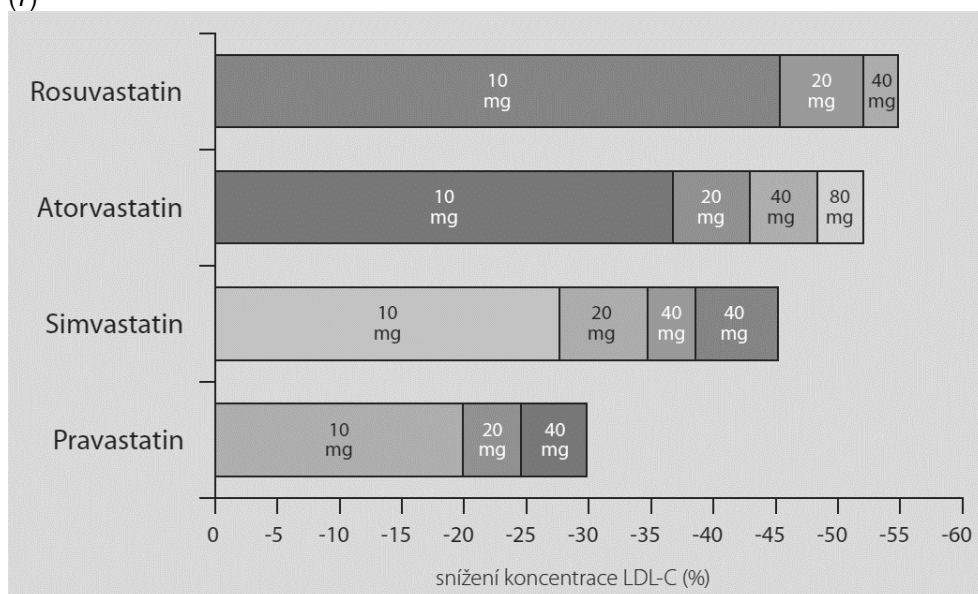
Podávanie kombinácie perindoprilu a indapamidu na základe klinických štúdií preukázateľne znižuje hladiny STK a DTK a znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod.

Podávanie kombinácie perindoprilu a indapamidu u pacientov s hypertenziou vedie k zníženiu hladín STK a DTK meraného v ľahu alebo v stojí. Vysadenie liečby nie je sprevádzané „rebound“ efektom. Počas klinických skúšok viedlo súčasné podávanie perindoprilu a indapamidu k synergickému antihypertenzívnemu účinku (4). Podávanie FK perindoprilu a indapamidu pacientom s DM II bolo dobre znášané a znížilo riziko vzniku závažných vaskulárnych príhod vrátane smrti (5). U pacientov s hypertenziou s hypertrofiou ľavej komory srdca, bol kombináciou perindoprilu a indapamidu, dosiahnutý významnejší pokles TK a signifikantne vyšší stupeň redukcie hypertrofiu ľavej komory ako pri použití monoterapie enalaprilom (6).

Rosuvastatín v dávke 10 – 40 mg bol v rámci klinických štúdií účinnejší v optimalizácii lipidového profilu pacientov s hypercholesterolémiou ako ekvivalentné dávky atorvastatínu a ekvivalentné alebo vyššie dávky simvastatínu a pravastatínu.

V rámci randomizovanej klinickej štúdie STELLAR, rosuvastatín signifikantne redukoval hladiny non-HDL-C a apolipoproteínu B (apoB) v porovnaní s ekvivalentnými dávkami atorvastatínu a s ekvivalentnými alebo vyššími dávkami simvastatínu a pravastatínu ($p < 0,002$). Rosuvastatín, v závislosti od dávky liečiva, redukoval hladiny non-HDL-C o 42 - 50,9 %. Miera redukcie hladín non-HDL-C bola pri použití atorvastatínu na úrovni 34,4 – 48,1 %, pri použití simvastatínu na úrovni 26 – 41,8 % a pri použití pravastatínu na úrovni 18,6 – 27,4 %. Vplyv jednotlivých statínov na koncentráciu LDL-C je znázornený na obrázku nižšie.

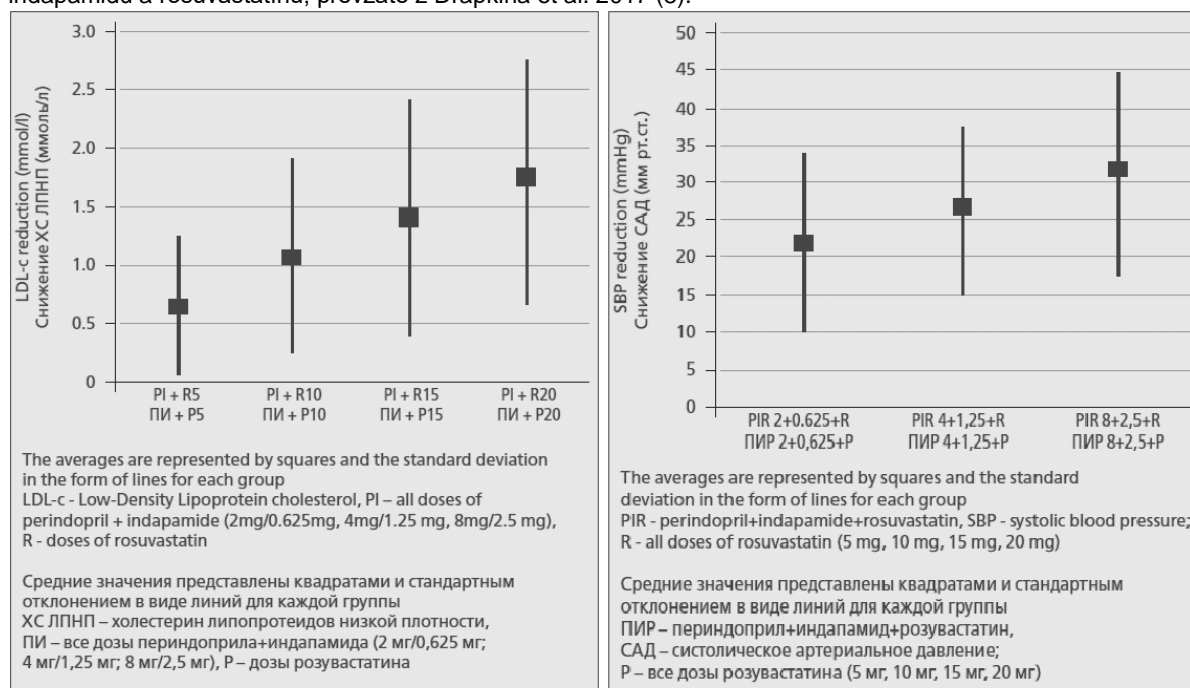
Obrázok 1: Vplyv jednotlivých statínov na koncentráciu LDL-C v štúdi STELLAR, prevzaté z Štulc a kol. 2008 (7)



V rámci neintervenčnej štúdie SYNERGY sa pri použití kombinovanej terapie perindoprilom, indapamidom a rosuvastatínom preukázala signifikantná, od dávky závislá redukcia STK a hladín LDL-C

V rámci neintervenčnej štúdie SYNERGY bol vyhodnotený antihypertenzívny a hypolipidemický účinok liečebných režimov, pozostávajúcich z rôznych kombinácií perindoprilu, rosuvastatínu a FK perindoprilu a indapamidu, u pacientov s hypertenziou a dyslipidémiami. Liečivá boli podávané v rôznych kombináciách a dávkach vrátane dávok zodpovedajúcich fixnej kombinácii Roxiper. Na konci štúdie bola zaznamenaná signifikantná redukcia hodnôt STK, hodnôt DTK, hladín LDL-C vo všetkých liečebných ramenách ($p < 0,05$). Týmto bol preukázaný adekvátny antihypertenzívny a lipidy optimalizujúci efekt všetkých liečebných režimov. Priemerný pokles hodnôt STK v liečebných skupinách bol v rozmedzí 14,3 – 36,2 mmHg, priemerný pokles hodnôt DTK bol v rozmedzí 3,3 – 22,2 mmHg. Vplyv kombinovanej liečby perindoprilom, indapamidom a rosuvastatínom na hladiny LDL-C a hodnoty STK je znázornený v tabuľkách a na obrázku nižšie (8).

Obrazok 2: Zmena STK (mmHg) a LDL-C (mmol/l) v spojených liečebných ramenách kombinácie perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu, prevzaté z Drapkina et al. 2017 (8).



Tabuľka 2: Pokles STK a DTK na konci štúdie v kombinovaných ramenách perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu (8).

Liečebné rameno	Počet pacientov	Redukcia STK (mmHg)	Redukcia DTK (mmHg)
PR 4 + r	165	23,4 ± 11,7	13,6 ± 11,2
PR 8 + r	356	31,9 ± 12,9	19,2 ± 13,9
PIR 2 + 0,625 + r	43	21,7 ± 12,1	9,5 ± 10,1
PIR 4 + 1,25 + r	287	26,3 ± 11,6	12,0 ± 7,5
PIR 8 + 2,5 + r	508	31,2 ± 13,3	14,2 ± 9,5

Údaje sú vyjadrené ako M ± SD (priemer ± štandardná odchýlka), PR – perindopril + rosuvastatín, PIR – perindopril + indapamid + rosuvastatín, r – všetky dávky rosuvastatínu kombinovane (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg)

Boldom je zvýraznená kombinácia zodpovedajúca dávkam v lieku Roxiper, ktorý je predmetom tohto rozboru.

Tabuľka 3: Pokles LDL na konci štúdie v kombinovaných ramenách perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu (8).

Liečebné rameno	Počet pacientov	Počiatková LDL (mmol/L)	LDL na konci štúdie (mmol/L)	LDL zmena od počiatkového bodu (mmol/L)
PR p + 5	130	3,09±0,83	2,35±0,59	0,76 ± 0,68
PR p + 10	157	3,59 ± 0,91	2,39 ± 0,64	1,21 ± 0,83
PR p + 15	28	3,97 ± 0,94	2,59 ± 0,63	1,38 ± 0,80
PR p + 20	29	4,68 ± 1,16	2,60 ± 0,72	2,08 ± 1,31
PIR p + i + 5	137	3,00 ± 0,78	2,35 ± 0,66	0,65 ± 0,60
PIR p + i + 10	361	3,47 ± 1,00	2,39 ± 0,67	1,09 ± 0,80
PIR p + i + 15	108	3,74 ± 0,98	2,33 ± 0,65	1,41 ± 0,97
PIR p + i + 20	112	4,09 ± 1,12	2,40 ± 0,76	1,71 ± 1,04

Údaje sú vyjadrené ako M ± SD (priemer ± štandardná odchýlka), PR – perindopril + rosuvastatín, PIR – perindopril + indapamid + rosuvastatín, p – všetky dávky perindoprilu kombinovane (2 mg, 4 mg, 8 mg), i – všetky dávky indapamidu kombinovane (0,625 mg, 1,25 mg, 2,5 mg).

Boldom je zvýraznená kombinácia zodpovedajúca dávkam v lieku Roxiper, ktorý je predmetom tohto rozboru.

Kombinovaná terapia perindoprilom, indapamidom a rosuvastatínom viedla v štúdií SYNERGY k signifikantnej redukcii krvného tlaku a LDL-C. Od dávky závislá redukcia STK, DTK a hladín LDL-C bola zaznamenaná vo všetkých liečebných režimoch neintervenčnej štúdie SYNERGY. Liečba bola dobre tolerovaná, 3 pacienti z celkového počtu 1 383 uviedli prítomnosť nežiaducich udalostí v priebehu štúdie a 13 pacienti na jej konci.

Ekvivalentná rýchlosť a rozsah absorpcie liečiv podávaných vo forme FK rosuvastatínu, perindoprilu a indapamidu v porovnaní so súbežnou administráciou FK

indapamidu/perindoprilu a monokomponentnej tablety rosuvastatínu bola preukázaná v bioekvivalenčných štúdiách (9; 10).

Cieľom štúdie 16-490 bolo vyhodnotiť biologickú dostupnosť FK perindoprilu 4 mg, indapamidu 1,25 mg, rosuvastatínu 20 mg (rameno FK 4/1,25/20) v porovnaní so súčasným podávaním FK perindoprilu/indapamidu 5 mg/ 1,25 mg a monokomponentnej tablety rosuvastatínu 20 mg (rameno komparátora 5/1,25 + 20). Štúdia 15-469 vyhodnocovala komparatívnu biologickú dostupnosť FK perindoprilu 8 mg, indapamidu 2,5 mg, rosuvastatínu 20 mg (rameno FK 8/2,5/20) v porovnaní so súčasným podávaním FK perindoprilu/indapamidu 10 mg/2,5 mg a monokomponentnej tablety rosuvastatínu 20 mg (rameno komparátora 10/2,5 + 20). Metodika bioekvivalenčných štúdií je detailnejšie popísaná v časti 11. predloženého farmakoekonomického rozboru.

Fixná kombinácia perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu (v sile 8 mg/ 2,5 mg/ 20 mg respektíve sile 4 mg/ 1,25 mg/ 20 mg) vykazovala v rámci bioekvivalenčných štúdií, ekvivalentnú rýchlosť a rozsah absorpcie v porovnaní so súbežnou administráciou FK indapamidu/perindoprilu (v sile 10 mg/ 2,5 mg respektíve 5 mg/ 1,25 mg) a monokomponentnej tablety rosuvastatínu (v sile 20 mg) u zdravých pacientov po jednorazovom, orálnom užití na lačno.

Terapia fixnou kombináciou liečiv, v porovnaní so súčasným podávaním monokomponentov zlepšuje úroveň kontroly krvného tlaku (11; 12).

ESC odporúča a uprednostňuje užívanie fixných kombinácií liečiv vo forme jednej tablety pred užívaním voľných kombinácií, vedúcich k zvýšenému množstvu podávaných tabliet (13). Takýto liečebný prístup, má v dôsledku zvýšenia adherencie potenciál zdvojnásobiť úroveň kontroly TK u liečených pacientov, zo súčasných nízkych hladín na úrovni 40 %. V súčasnosti, je dostupnosť fixných kombinácií liečiv limitovaná na dvojkombinácie, zložené prevažne z RAS blokátorov a CCB alebo diuretík. **Nenaplnenou potrebou v terapii hypertenzie zostáva rozšírenie spektra fixných kombinácií liečiv určených na liečbu rôznych klinických stavov (13). Smernice ESC na manažment infarktu myokardu odporúčajú použitie polykomponentných tabliet za účelom zlepšenia dlhodobej adherencie k predpísanej liečbe (14).** Podľa smerníc ESC na manažment hypertenzie, výhody vyplývajúce zo zjednodušenia liečebného režimu a zvýšenej adherencie k liečbe spojené s polykomponentnými tabletami naznačujú, že ak sa preukáže potreba liečby a účinok súbežne podávaných monokomponentov polykomponentnej tablety, je možné v prípade pacientov s hypertenziou zväziť substitučnú terapiu polykomponentnou tabletou. (13; 15).

Pacienti s hypertenziou a súbežnými dyslipidémiami profitujú z kombinovanej terapie antihypertenzív a statínov.

Benefit pridania statínov k antihypertenzívnej liečbe bol preukázaný v štúdií ASCOT-LLA (16). Priaznivý efekt statínov, u pacientov bez predchádzajúcej KV udalosti bol podložený výsledkami štúdie JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial) (17) a HOPE-3, (18; 19). Výsledky týchto štúdií preukázali, že znižovanie hladín LDL-C u pacientov s počiatočnými hodnotami < 3,4 mmol/L (130 mg / dL) vedie k redukcii KV udalostí o 24 – 44 %. Tieto výsledky odôvodňujú používanie statínov u pacientov so stredným a vysokým KV rizikom (20). Všetky dostupné dôkazy naznačujú, že pri veľkej časti pacientov s hypertenziou by terapia statínmi prinášala benefity.

SÚHRN

Kombinácia perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu je účinná a dobre tolerovaná u pacientov s hypertenziou a dyslipidémiami. U pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení voľnou kombináciou perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu, by zaradenie lieku Roxiper do ZKL predstavovalo zjednodušenie dávkovacieho režimu a s tým spojené zvýšenie adherencie a účinnosti liečby.

Referencie k prílohe č. 1:

1. *Súhrn charakteristických vlastností liečiva Perindopril terc-butylamín.*
2. *Súhrn charakteristických vlastností liečiva Indapamid.*
3. *Súhrn charakteristických vlastností liečiva rosuvastatín .*
4. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Roxiper.*
5. Patel A et al. *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial, Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):829-40.*
6. Dahlöf B et al. *Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. J Hypertens. 2005; 23(11):2063-70.*
7. Štulc T. a kol. *2008 Rosuvastatín, Prakt. Lékáren. 2009 a 55–58, 5(2):.*

8. Drapkina, O. M. et al. Using a Combination of Perindopril, Indapamide and Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* [online]. 2017, 13(4), 454-462 [cit. 2018-09-07]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462. ISSN 2225-3653. Dostupné z: <http://www.rpcardio.com/jour/article/view/1504>.
9. A single-dose, comparative bioavailability study of perindopril erbumine/Indapamide/Rosuvastatin 4mg/1.25 mg/20 mg fixed dose combination formulation and co-administration of Perindopri arginine/Indapamide 5 mg/1.25 mg and Rosuvastatin 20 mg. as separate tablets under fasting conditions. Summary of study report 16-490 2016. (data on file).
10. A single-dose, comparative bioavailability study of perindopril erbumine/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg fixed dose combination formulation and co-administration of Perindopril arginine/Indapamide 10 mg/2.5 mg and Rosuvastatin. 20 mg as separate tablets under fasting conditions Summary of study report 15-469 2016. (data on file).
11. Corrao G, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–1590.
12. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
13. Williams B, . et al 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* [online]. 2018 [cit. 2018-09-03]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. ISSN 0195-668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy339/5079119>.
14. Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for. the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
15. Coca A, et al. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective - position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1546–1553.
16. Sever PS, et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than average. cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
17. Ridker PM, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 a 359:2195–2207.
18. Yusuf S, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016 a 374:2021–2031.
19. Yusuf S, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016 a 2032–2043., 374:.
20. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016 a 37:2999–3058.

Príloha č.2

Prehľad významných porovnávacích klinických skúšok

Perindopril, indapamid a rosuvastatín sú liečivá, ktoré sú na území Slovenskej republiky rutinne používanou intervenciou pri liečbe hypertenzie a sprievodných komorbidít. Účinnosť a bezpečnosť liečiv perindopril, indapamid a rosuvastatín bola potvrdená vo veľkom počte randomizovaných klinických štúdií pričom viaceré z nich sú sumarizované v SPC lieku Roxiper (1). Vybrané štúdie z klinického programu liečiv perindopril, indapamid a rosuvastatín sú detailnejšie opísané nižšie.

Štúdia PICXEL (perindopril a indapamid)

Účinnosť kombinácie perindoprilu a indapamidu u pacientov s hypertenziou a s hypertrofiou ľavej komory srdca (definovanou ako index masy ľavej komory – LVMI > 120 g/m² u mužov a > 100 g/m² u žien) v porovnaní s monoterapiou enalaprilu bol vyhodnotený v rámci randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne kontrolovanej štúdie PIXEL. V rámci štúdie boli pacienti randomizovaní do liečebného ramena perindoprilu 2 mg / indapamidu 0,625 mg denne respektíve do ramena enalaprilu 10 mg raz denne po dobu jedného roka. Liečebné dávky bolo možné počas štúdie adaptovať v závislosti od úrovne TK až po dávky 8 mg perindoprilu / 2,5 mg indapamidu a 40 mg enalaprilu raz denne. 34 % pacientov liečených kombináciou perindoprilu a indapamidu a 20 % pacientov liečených enalaprilom zostalo liečených pôvodnými dávkami. Na konci liečby bol v celej randomizovanej populácii zaznamenaný signifikantnejší pokles LVMI v ramene kombinácie perindoprilu a indapamidu (-10,1 g/m²) v porovnaní s ramenom enalaprilu (-1,1 g/m²). Rozdiel medzi jednotlivými liečenými ramenami v LVMI bol – 8,3 (95 % CI (-11,5 – 5,0), p < 0,0001). Lepšia účinnosť

bola zaznamenaná pri použití perindoprilu 8 mg / indapamidu 2,5 mg. Stanovený priemerný medzi-skupinový rozdiel hodnôt TK v randomizovanej populácii pacientov bol na úrovni -5,8 mmHg (95 % CI (-7,9; - 3,7), $p < 0,0001$) pre STK a - 2,3 mmHg (95 % CI (-3,6; -0,9), $p = 0,0004$) pre DTK , v prospech liečebného ramena peridoprilu / indapamidu (2).

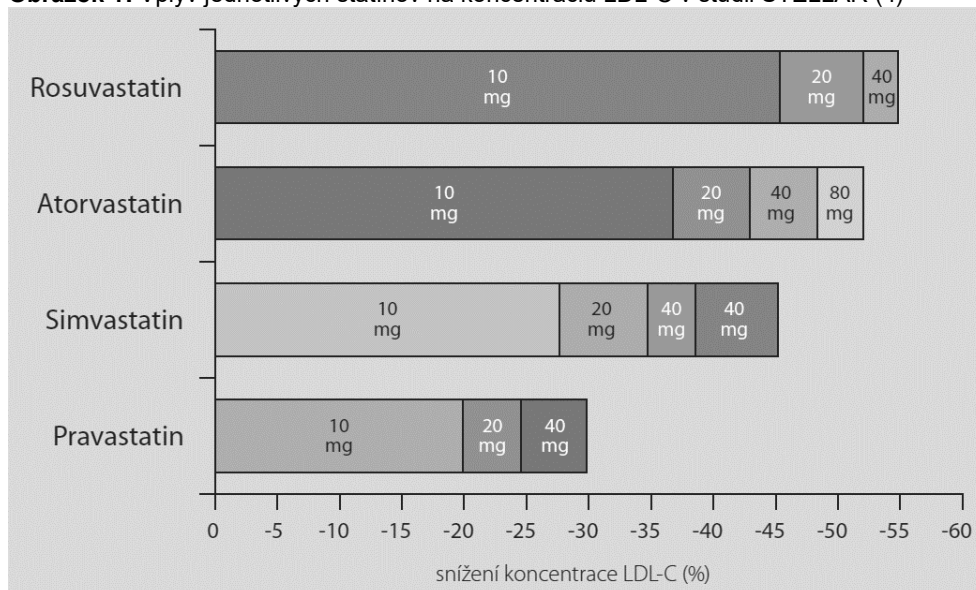
Štúdia ADVANCE (perindopril a indapamid)

Účinnok fixnej kombinácie perindoprilu a indapamidu na mikrovaskulárne a makrovaskulárne parametre u pacientov s DM II bol vyhodnotený v rámci randomizovanej klinickej štúdie ADVANCE. Celkovo bolo randomizovaných 11 140 pacientov do liečebného ramena fixnej kombinácie perindoprilu a indapamidu respektíve liečebného ramena placebo. Randomizovaní pacienti súbežne pokračovali so svojou aktuálnou terapiou. Primárnymi kompozitnými ukazovateľmi štúdie boli závažné mikrovaskulárne a makrovaskulárne udalosti, definované ako úmrtie v dôsledku kardiovaskulárneho ochorenia, nefatálna mŕtvica alebo nefatálny infarkt myokardu, nové alebo zhoršujúce sa renálne alebo diabetické ochorenia očí. U pacientov randomizovaných do liečebného ramena FK indapamidu a perindoprilu bola, v porovnaní s pacientami v liečebnom ramene placebo, zaznamenaná redukcia STK o 5,6 mmHg a redukcia DTK o 2,2 mmHg. Relatívne riziko závažných makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych udalostí bolo redukované o 9 % (861 [15,5 %] FK vs. 938 [16,8 %] placebo; HR 0,91, 95 % CI 0,83 – 1,00, $p=0,04$). Relatívne riziko úmrtia v dôsledku kardiovaskulárneho ochorenia bolo redukované o 18 % (211 [3,8 %] FK vs 257 [4,6 %] placebo; 0,82; 0,68 – 0,98, $p = 0,03$) a riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny bolo redukované o 14 % (408 [7,3 %] FK vs 471 [8,5 %] placebo; 0,86; 0,75 – 0,98; $p = 0,03$). Neboli zaznamenané žiadne dôkazy o tom, že by sa účinky skúšaných liečiv líšili v závislosti od počiatočnej hladiny krvného tlaku alebo súbežného použitia iných liečebných postupov na začiatku liečby. Rutinné podanie FK perindoprilu a indapamidu pacientom s DM II bolo dobre znášané a znížilo riziko vzniku závažných vaskulárnych príhod vrátane smrti (3).

Štúdia STELLAR (rosuvastatín)

Cieľom randomizovanej, nezaslepanej klinickej štúdie paralelných ramien bolo vyhodnotiť účinok rosuvastatínu, atorvastatínu, simvastatínu a pravastatínu na hladiny cholesterolu (LDL, HDL, non-HDL) u pacientov s hypercholesterolémiou (LDL-C > alebo =160 mg/dL a < 250 mg/dL a triglyceridy < 400 mg/dL). Celkovo 2 268 pacientov bolo randomizovaných do liečebných ramien rosuvastatínu, atorvastatínu, simvastatínu, a pravastatínu. V priebehu 6 týždňov, rosuvastatín signifikantne redukoval hladiny non-HDL-C a apo B, v porovnaní s ekvivalentnými dávkami atorvastatínu a s ekvivalentnými alebo vyššími dávkami simvastatínu a pravastatínu ($P < 0,002$). Rosuvastatín, v závislosti od dávky liečiva, redukoval hladiny non-HDL-C o 42 - 50,9 %. Miera redukcie hladín non-HDL-C bola pri použití atorvastatínu na úrovni 34,4 – 48,1 %, pri použití simvastatínu na úrovni 26 – 41,8 % a pri použití pravastatínu na úrovni 18,6 – 27,4 %. Vplyv jednotlivých statínov na koncentráciu LDL-C v štúdii STELLAR je znázornený na obrázku nižšie.

Obrázok 1: Vplyv jednotlivých statínov na koncentráciu LDL-C v štúdii STELLAR (4)



Rosuvastatín v dávke 10 – 40 mg bol účinnejší v optimalizácii lipidového profilu pacientov s hypercholesterolémiou ako ekvivalentné dávky atorvastatínu a ekvivalentné alebo vyššie dávky simvastatínu a pravastatínu (5).

Štúdia SYNERGY (perindopril, indapamid a rosuvastatín podávané súbežne) (6).

Cieľom neintervencnej štúdie SYNERGY bolo vyhodnotiť antihypertenzívny a hypolipidemický účinok liečebných režimov, pozostávajúcich z rôznych kombinácií perindoprilu, rosuvastatínu a FK perindoprilu a indapamidu, u pacientov s hypertenziou a dyslipidémiami. Analýza medicínskych dát bola vykonaná u pacientov, ktorým bola hypertenzia a dyslipidémia diagnostikovaná počas bežnej klinickej praxe. Pacienti boli liečení v rôznych liečebných režimoch, viď tabuľka nižšie.

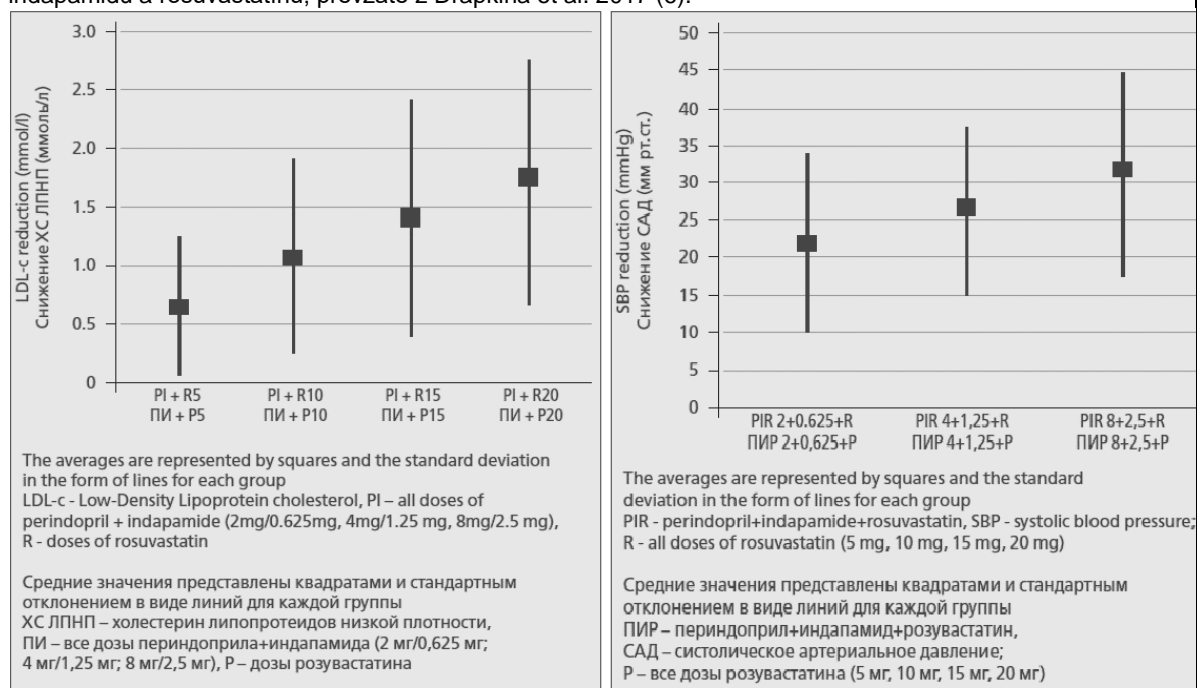
Tabuľka 1: Základné charakteristiky jednotlivých liečebných ramien štúdie SYNERGY

Liečebné rameno*	Počet pacientov	BMI
PR 4 + 5	97	28,0 ± 4,6
PR 4 + 10	53	27,0 ± 5,6
PR 4 + 15	12	26,5 ± 4,6
PR 4 + 20	7	29,8 ± 4,4
PR 8 + 5	84	27,9 ± 5,1
PR 8 + 10	231	30,7 ± 4,6
PR 8 + 15	26	29,9 ± 4,4
PR 8 + 20	25	29,9 ± 4,4
PIR 2 + 0,625 + 5	23	28,4 ± 5,0
PIR 2 + 0,625 + 10	13	26,4 ± 2,3
PIR 2 + 0,625 + 15	4	24,8 ± 4,1
PIR 2 + 0,625 + 20	3	25,4 ± 2,2
PIR 4 + 1,25 + 5	78	28,2 ± 4,3
PIR 4 + 1,25 + 10	156	28,8 ± 4,7
PIR 4 + 1,25 + 15	27	29,4 ± 6,2
PIR 4 + 1,25 + 20	27	31,1 ± 4,4
PIR 8 + 2,5 + 5	62	28,6 ± 4,0
PIR 8 + 2,5 + 10	252	29,8 ± 4,6
PIR 8 + 2,5 + 15	99	30,8 ± 5,3
PIR 8 + 2,5 + 20	104	29,3±4,0
Spolu	1383	29,3±4,8

*označenie liečebných ramien reflektuje aká kombinácia liečiv a v akej sile bola použitá v danom liečebnom režime (napr. PR 4 + 5 = perindopril 4 mg + rosuvastatín 5 mg), údaje sú vyjadrené ako M ± SD (priemer ± štandardná odchýlka), BMI – Body mass index, PR – perindopril + rosuvastatín, PIR – perindopril + indapamid + rosuvastatín.

Anamnéza, zdravotný stav, merania TK a hladiny lipidov boli prevzaté z patientskych kariet. Dĺžka sledovania bola 8 týždňov. Z celkového počtu 1 383 pacientov zaradených do analýzy bolo 53,5 % žien a 46,5 % mužov. Priemerný vek sledovanej populácie bol 55,8 roka. Ukazovateľmi účinnosti v štúdiu boli zmena STK, DTK a hladín LDL-C od počiatočného bodu. Na konci štúdie bola zaznamenaná významná redukcia hodnôt STK, hodnôt DTK, hladín LDL-C vo všetkých liečebných ramenách ($p < 0,05$). Týmto bol preukázaný adekvátny antihypertenzívny a lipidy optimalizujúci efekt všetkých liečebných režimov. Priemerný pokles hodnôt STK v liečebných skupinách bol v rozmedzí 14,3 – 36,2 mmHg, priemerný pokles hodnôt DTK bol v rozmedzí 3,3 – 22,2 mmHg. Najvyšší pokles STK bol zaznamenaný v ramene perindoprilu 8 mg + indapamidu 2,5 mg + rosuvastatínu 20 mg a to v rozmedzí od 36,2 – 12,3 mmHg. Priemerný pokles v hladinách LDL-C v dôsledku kombinovanej terapie perindoprilu + indapamidu + rosuvastatínu bol v rozpätí od 0,62 mmol/L (pri dávkovaní 2 mg + 0,625 mg + 5 mg respektíve 8 mg + 2,5 mg + 5 mg) do 1,78 mmol/L (pri dávkovaní 8 mg + 2,5 mg + 20 mg). S cieľom analýzy zmeny STK a DTK boli údaje pre perindopril a indapamid v rôznych silách analyzované tak, že sa neprihľadalo na silu súčasne podávaného rosuvastatínu. Podobne boli s cieľom analýzy zmeny hladín LDL-C vyhodnotené výsledky pre odlišné sily rosuvastatínu bez ohľadu na súčasne podávanú kombináciu síl perindoprilu a indapamidu. Vplyv jednotlivých spojených liečebných skupín kombinácie perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu na hodnoty STK a hladiny LDL-C je znázornený v tabuľkách a na obrázku nižšie (6).

Obrázok 2: Zmena STK (mmHg) a LDL-C v spojených liečebných ramenách kombinácie perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu, prevzaté z Drapkina et al. 2017 (6).



Tabuľka 2: Pokles STK a DTK na konci štúdie v kombinovaných ramenách perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu (6).

Liečebné rameno	Počet pacientov	Redukcia STK (mmHg)	Redukcia DTK (mmHg)
PR 4 + r	165	23,4 ± 11,7	13,6 ± 11,2
PR 8 + r	356	31,9 ± 12,9	19,2 ± 13,9
PIR 2 + 0,625 + r	43	21,7 ± 12,1	9,5 ± 10,1
PIR 4 + 1,25 + r	287	26,3 ± 11,6	12,0 ± 7,5
PIR 8 + 2,5 + r	508	31,2 ± 13,3	14,2 ± 9,5

Údaje sú vyjadrené ako M ± SD (priemer ± štandardná odchýlka), PR – perindopril + rosuvastatín, PIR – perindopril + indapamid + rosuvastatín, r – všetky dávky rosuvastatínu kombinovane (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg)
 Boldom je zvýraznená kombinácia zodpovedajúca dávkam v lieku Roxiper, ktorý je predmetom tohto rozboru.

Tabuľka 3: Pokles LDL na konci štúdie v kombinovaných ramenách perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu (6).

Liečebné rameno	Počet pacientov	Počiatková LDL (mmol/L)	LDL na konci štúdie (mmol/L)	LDL zmena od počiatkového bodu (mmol/L)
PR p + 5	130	3,09 ± 0,83	2,35 ± 0,59	0,76 ± 0,68
PR p + 10	157	3,59 ± 0,91	2,39 ± 0,64	1,21 ± 0,83
PR p + 15	28	3,97 ± 0,94	2,59 ± 0,63	1,38 ± 0,80
PR p + 20	29	4,68 ± 1,16	2,60 ± 0,72	2,08 ± 1,31
PIR p + i + 5	137	3,00 ± 0,78	2,35 ± 0,66	0,65 ± 0,60
PIR p + i + 10	361	3,47 ± 1,00	2,39 ± 0,67	1,09 ± 0,80
PIR p + i + 15	108	3,74 ± 0,98	2,33 ± 0,65	1,41 ± 0,97
PIR p + i + 20	112	4,09 ± 1,12	2,40 ± 0,76	1,71 ± 1,04

Údaje sú vyjadrené ako M ± SD (priemer ± štandardná odchýlka), PR – perindopril + rosuvastatín, PIR – perindopril + indapamid + rosuvastatín, p – všetky dávky perindoprilu kombinovane (2 mg, 4 mg, 8 mg), i – všetky dávky indapamidu kombinovane (0,625 mg, 1,25 mg, 2,5 mg).
 Boldom je zvýraznená kombinácia zodpovedajúca dávkam v lieku Roxiper, ktorý je predmetom tohto rozboru.

Kombinovaná terapia perindoprilom, indapamidom a rosuvastatínom viedla v štúdi SYNERGY k významnejšej redukcii krvného tlaku. Od dávky závislá redukcia STK a hladín LDL-C bola zaznamenaná vo všetkých liečebných režimoch neintervencie štúdie SYNERGY. Liečba bola dobre tolerovaná, 3 pacienti z celkového počtu 1 383 uviedli prítomnosť nežiaducich udalostí v priebehu štúdie a 13 pacienti na jej konci.

Štúdie biologickej dostupnosti perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu (7; 8)

S cieľom vyhodnotiť komparatívnu biologickú dostupnosť perindoprilu, indapamidu a rosuvastatínu podávaného vo forme FK v porovnaní so súčasným podávaním FK perindoprilu/indapamidu a monokomponentnej tablety rosuvastatínu boli uskutočnené dve nezaslepené, randomizované prekřížené štúdie jednej dávky.

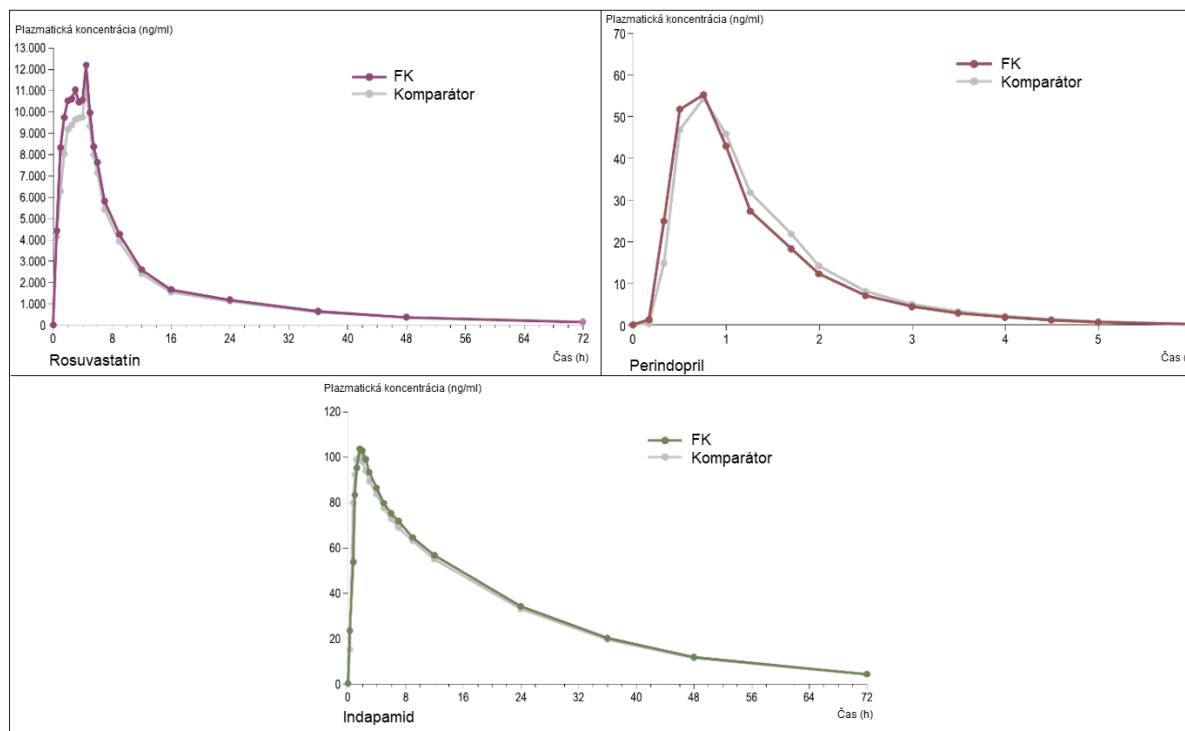
Metodika

Cieľom štúdie 16-490 bolo vyhodnotiť biologickú dostupnosť FK perindoprilu 4 mg, indapamidu 1,25 mg, rosuvastatínu 20 mg (rameno FK 4/1,25/20) v porovnaní so súčasným podávaním FK perindoprilu/indapamidu 5 mg/ 1,25 mg a monokomponentnej tablety rosuvastatínu 20 mg (rameno komparátora 5/1,25 + 20). Štúdia 15-469 vyhodnocovala komparatívnu biologickú dostupnosť FK perindoprilu 8 mg, indapamidu 2,5 mg, rosuvastatínu 20 mg (rameno FK 8/2,5/20) v porovnaní so súčasným podávaním FK perindoprilu/indapamidu 10 mg/ 2,5 mg a monokomponentnej tablety rosuvastatínu 20 mg (rameno komparátora 10/2,5 + 20). Štúdie 16-490 a štúdie 15-469 sa zúčastnilo 54 respektíve 53 zdravých nefajčiarov vo veku od 18 – 55 rokov, s BMI na úrovni medzi 18,5 – 30 kg/m². V oboch štúdiách boli koncentrácie indapamidu a rosuvastatínu merané zo vzoriek zhromaždených do 72 hodín od užitia lieku v každej sledovanej perióde. Koncentrácie perindoprilu boli merané zo vzoriek zhromaždených do 6 hodín od užitia lieku v každej sledovanej perióde. Farmakokinetické ukazovatele C_{max} , AUC_t , AUC_{inf} , T_{max} , K_{el} a $T_{1/2}$ boli pre perindopril, indapamid a rosuvastatín stanovené za použitia nekompartmentálneho prístupu. Bioekvivalenčným kritériom oboch štúdií bol CI 90 % relatívnej priemernej AUC_{0-t} a C_{max} FK a komparátora v intervale od 80 % - 125 %.

Výsledky

Priemerné plazmatické koncentrácie rosuvastatínu, perindoprilu a indapamidu v obidvoch liečebných ramenách štúdie 15-469 sú znázornené na obrázku a v tabuľke nižšie.

Obrázok 3: Priemerné plazmatické koncentrácie rosuvastatínu, perindoprilu a indapamidu administrovaných v liečenom ramene FK (8/2,5/20) a ramene komparátora (10/2,5 + 20) štúdie 15-469.



Tabuľka 4: Porovnanie bioekvivalenčných ukazovateľou rosuvastatínu, perindoprilu a indapamidu administrovaných v liečenom ramene FK (8/2,5/20) a ramene komparátora (10/2,5 + 20) štúdie 15-469.

Ukazovateľ	Pomer priemeru najmenších štvorcov (95 % CI) FK vs komparátor
Rosuvastín	
AUC_{0-t}	106,49 % (100,36 - 112,99 %)
C_{max}	105,46 % (98,00 - 113,49 %)
Perindopril	

AUC _{0-t}	96,81 % (94,07 - 99,64 %)
C _{max}	99,34 % (93,88 - 105,12 %)
Indapamid	
AUC _{0-t}	103,93 % (101,98 - 105,91 %)
C _{max}	103,95 % (100,56 - 107,46 %)

AUC_{0-t} – plocha pod krivkou , C_{max} – maximálna koncentrácia

Priemerné plazmatické koncentrácie rosuvastatínu, perindoprilu a indapamidu v obidvoch liečebných ramenách štúdie **16-490** sú znázornené na obrázku a v tabuľke nižšie.

Referencie k prílohe č.2:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Roxiper.
2. Dahlöf B et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens.* 2005; 23(11):2063-70.
3. Patel A et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial, *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):829-40.
4. Štulc T. a kol. 2008 Rosuvastatin, *Prakt. Lékáren.* 2009 a 55–58, 5(2):.
5. Jones P. et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clinical Therapeutics [online].* 2004, 26(9), 1388-1399 [cit. 2018-09-06]. DOI: 10.1016/j.clinthera.2004.09.006. ISSN 01492918. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291804802856>.
6. Drapkina, O. M. et al. Using a Combination of Perindopril, Indapamide and Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology [online].* 2017, 13(4), 454-462 [cit. 2018-09-07]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462. ISSN 2225-3653. Dostupné z: <http://www.rpcardio.com/jour/article/view/1504>.
7. A single-dose, comparative bioavailability study of perindopril erbumine/Indapamide/Rosuvastatin 4mg/1.25 mg/20 mg fixed dose combination formulation and co-administration of Perindopril arginine/Indapamide 5 mg/1.25 mg and Rosuvastatin 20 mg. as separate tablets under fasting conditions. Summary of study report 16-490 2016. (data on file).
8. A single-dose, comparative bioavailability study of perindopril erbumine/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg fixed dose combination formulation and co-administration of Perindopril arginine/Indapamide 10 mg/2.5 mg and Rosuvastatin. 20 mg as separate tablets under fasting conditions Summary of study report 15-469 2016. (data on file).

Príloha č.3 Významné súhrnné články z odbornej literatúry

1. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016 a 37:2999–3058.
2. Williams B, . et al 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal [online].* 2018 [cit. 2018-09-03]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. ISSN 0195-668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy339/5079119>.
3. Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
4. Štulc T. a kol. 2008 Rosuvastatin, *Prakt. Lékáren.* 2009 a 55–58, 5(2).
5. Drapkina, O. M. et al. Using a Combination of Perindopril, Indapamide and Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology [online].* 2017, 13(4), 454-462 [cit. 2018-09-07]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462. ISSN 2225-3653. Dostupné z: <http://www.rpcardio.com/jour/article/view/1504>.