

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina), 4 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia ja 1,25 mg indapamidia.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina), 4 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia ja 1,25 mg indapamidia.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina), 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia ja 2,5 mg indapamidia.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina), 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia ja 2,5 mg indapamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

tabletti, kalvopäällysteinen

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punaruskea, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä PIR1 tabletin toisella puolella. Halkaisija: noin 7,5 mm (määritetty stanssattuna).

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunertava, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä PIR2 tabletin toisella puolella. Halkaisija: noin 10 mm (määritetty stanssattuna).

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä PIR3 tabletin toisella puolella. Halkaisija: noin 10 mm (määritetty stanssattuna).

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalean punaruskea, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä PIR4 tabletin toisella puolella. Halkaisija: noin 10 mm (määritetty stanssattuna).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Roxiper on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi hoitotasapainossa oleville rosuvastatiinia, perindopriilia ja indapamidia samanaikaisesti käyttäville aikuispotilaille, samoja annoksia jatkaen, kun potilaalla on

essentiaalinen hypertensio ja yksi seuraavista sairauksista: primaarinen hyperkolesterolemia (tyyppi IIa mukaan lukien heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia), sekamuotoinen dyslipidemia (tyyppi IIb), tai homosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu Roxiper-annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa, mieluiten aamulla ennen aamiaista.

Kiinteäänannoksinen yhdistelmähoito ei sovi aloitushoidoksi.

Potilaan sairauden pitää olla hallinnassa erikseen otettavien vaikuttavien aineiden pysyvillä annoksilla ennen Roxiper-hoidon aloittamista. Roxiper-annoksen pitää perustua yhdistelmän erillisten vaikuttavien aineiden annokseen ennen yhdistelmävalmisteen siirtymistä.

Jos kiinteään yhdistelmävalmisteen minkä tahansa vaikuttavan aineen annosta täytyy muuttaa mistä tahansa syystä (esim. vastikään diagnosoitu liittänsairaus, muutos potilaan voinnissa tai lääkkeiden yhteisvaikutus), on siirryttävä erillisten vaikuttavien aineiden käyttöön annoksen määrittämiseksi.

Iäkkäät

Ennen hoidon aloitusta iäkkäille on tarkastettava potilaan munuaisten toiminta ja verenpaineaste.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoito on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla. Roxiper ei sovi potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuman arvo on < 60 ml/min. Näille potilaille suositellaan yksilöllisen annoksen säätämistä kaikkia lääkkeitä erikseen annostelemalla (ks. kohta 4.4).

Jos kreatiniinipuhdistuman arvo on ≥ 60 ml/min, annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Hoidon on syytä käsitellä seerumin kaliumpitoisuuden ja kreatiniinipitoisuuden seuraaminen säännöllisin väliajoin.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville hoito on vasta-aiheista. Roxiper on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annosta ei tarvitse muuttaa.

Systeeminen altistus rosuvastatiinille ei suurentunut potilaille, joiden Child-Pugh -pisteet olivat enintään 7. Systeemisen altistuksen havaittiin kuitenkin suurentuneen potilaille, joiden Child-Pugh -pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2.). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämisestä on harkittava (ks. kohta 4.4.). Potilaista, joiden Child-Pugh -pisteet ovat yli 9, ei ole kokemusta.

Rotu

Suurentunutta systeemistä altistusta on havaittu aasialaisilla potilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Geneettinen polymorfismi

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat suurentaa rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2.). Potilaille, joilla tiedetään olevan tällainen polymorfismi, suositellaan pienempää rosuvastatiinin vuorokausiannosta.

Samanaikainen hoito

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rabdomyolyysin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviirin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoja lääkitystä ja tarvittaessa rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin

kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Roxiper-valmistetta ei pidä käyttää lasten tai nuorten hoitoon, sillä Roxiper-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatiiniin liittyvät vasta-aiheet:

- Yliherkkyys rosuvastatiinille
- Aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot ja potilaat, joilla joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitearvon ylärajan
- Potilaat, joilla on myopia
- Potilaat, joilla on samanaikainen siklosporiini-lääkitys
- Raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

Perindopriiliin liittyvät vasta-aiheet:

- Yliherkkyys perindopriilille tai mille tahansa muulle ACE:n estäjälle
- Aiemmin esiintynyt angioedeema, joka on liittynyt aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Roxiper-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Roxiper-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtaus (ks. kohta 4.4).

Indapamidiin liittyvät vasta-aiheet:

- Yliherkkyys indapamidille tai mille tahansa muulle sulfonamidille
- Hepaattinen enkefalopatia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypokalemia
- Tätä lääkettä ei yleensä ottaen suositella käytettäväksi yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät ole rytmihäiriölääkkeitä ja jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6).

Roxiper-valmisteeseen liittyvät vasta-aiheet:

Kaikki vasta-aiheet, jotka liittyvät yllä oleviin ja yllä lueteltuihin yksittäisiin lääkeaineisiin, koskevat myös Roxiper-valmistetta.

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$).

Koska hoitokokemusta ei ole riittävästi, Roxiper-valmistetta ei tule käyttää:

- Dialyysipotilaille

- Potilaille, joilla on hoitamaton sydämen dekompenaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Litium

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän sekä litiumin samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia

Näitä häiriöitä on ilmoitettu ACE:n estäjiä saavilla potilailla. Neutropenia on melko harvinainen potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali ja joilla ei ole muita komplikaatioita aiheuttavia tekijöitä. Perindopriilia on käytettävä erittäin varovasti systeemistä sidekudossairautta sairastavilla tai hoitoa immunosuppressiivisillä lääkkeillä, allopurinolilla tai prokaiiniamidilla saavilla sekä minkä tahansa näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmän ilmetessä erityisesti, jos potilaalla on aiemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Osalle potilaista on kehittynyt vakavia infektiota, joihin tehokas antibioottihoito ei osassa tapauksista tehonnut. Jos perindopriilia annetaan tällaisille potilaille, valkoisten verisolujen määrää suositellaan seurattavaksi säännöllisin väliajoin ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan infektion merkeistä (esim. kurkkukipu ja kuume) (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Renovaskulaarinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisten valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiniinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänitelinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu harvinaisissa tapauksissa ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Sitä saattaa esiintyä missä tahansa hoidon vaiheessa. Tällaisissa tapauksissa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen seuranta aloitettava ja sitä on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Kasvojen ja huulten alueelle rajoittunut turvotus häviää tavallisesti ilman hoitoa, vaikka antihistamiinien on todettu lievittävän näitä oireita.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Koska kielen, äänitelinten tai kurkunpään turvotukseen liittyy ilmasteiden tukkeutumisen riski, ensiavun antaminen on aloitettava välittömästi. Se saattaa sisältää ihonalaisen adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml: 0,3 ml-0,5 ml) annon ja/tai ilmasteiden auki pysymisen varmistavat toimenpiteet.

ACE:n estäjien aiheuttamaa angioedeemaa esiintyy enemmän mustaihoisilla potilailla kuin muilla väestöryhmillä.

Potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt ACE:n estäjähoitoon liittymätön angioedeema, voi olla suurentunut angioedeemariski ACE:n estäjähoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvauksella, ultraäänitutkimuksella tai kirurgisen operaation yhteydessä, ja oireet hävisivät, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjällä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnoosiin.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen

sakubtriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Yksittäisiä pitkittyneitä, henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka käyttivät ACE:n estäjiä pistäisimyrkkyjen (mehiläiset, ampiaiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa siedätyshoitoa saavia potilaita ja käyttöä on vältettävä, jos potilas saa siedätyshoitoa pistäisimyrkyille. Nämä reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito vähintään 24 tunniksi ennen hoitoa silloin, kun potilas tarvitsee sekä ACE:n estäjähoitoa että siedätyshoitoa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

ACE:n estäjiä saaville potilaille kehittyy harvoin hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita dekstraanisulfaattilla tehtävän LDL-afereesin aikana. Näiltä reaktioilta on välttytty keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen kutakin afereesia.

Hemodialyysia saavat potilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu high-flux -kalvoilla (esim. AN 69[®]) toteutetun dialyysin yhteydessä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Näissä tapauksissa on harkittava toisenlaista dialyysikalvoa tai toiseen ryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Primaari aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Plasman kalium

Kaliumvaje ja hypokalemia ovat tavallisia tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien aiheuttamia haittavaikutuksia. Hypokalemian (< 3,4 mmol/l) kehittyminen tulee estää riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, joita ovat esimerkiksi vanhuksat, potilaat, joiden ravitsemustila on heikentynyt ja/tai jotka käyttävät useita lääkkeitä tai joilla on maksakirroosi, turvotusta ja askitesta, sekä sepelvaltimotautia ja sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat. Näissä tilanteissa hypokalemia lisää digitalisvalmisteiden toksisuutta ja arytmiariskiä.

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä ei estä hypokalemian esiintymistä, etenkin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kuten kaikkia diureettia sisältäviä verenpainelääkkeitä käytettäessä, plasman kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumsuolat

Perindopriilin ja kaliumia säästävien diureettien tai kaliumsuolojen samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten kuivuminen, akuutti sydämen dekompensoitio, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö sekä muiden seerumin kaliumpitoisuutta lisäävien lääkkeiden

(esim. hepariini, trimetopriimi tai kotrimoksatsoli (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), ja etenkin aldosteronin estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat, asetyylisalisyylihappo > 3 g/päivä, COX-2:n estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet, immunitteettia lamaavat lääkkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi) samanaikainen käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Valoherkkyys

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auriongonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoito on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla. Roxiper ei sovi potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuman arvo on < 60 ml/min. Näille potilaille suositellaan yksilöllisen annoksen säätämistä kaikkia lääkeaineita erikseen annostelemalla (ks. kohta 4.2).

Jos hypertensiotilalla ei ole ennestään ilmeisiä munuaisvaurioita ja jos verikokeissa näkyy munuaisten vajaatoiminta, hoito voidaan joutua lopettamaan ja mahdollisesti aloittamaan uudelleen joko pienellä annoksella tai vain yhdellä vaikuttavalla aineella.

Näiden potilaiden kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava tihein väliajoin tavallisen seurannan yhteydessä: hoidon kestänyt kaksi viikkoa ja tämän jälkeen kahden kuukauden välein, kun hoitotasapaino on hyvä. Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu erityisesti potilailta, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaistoiminnan häiriö, mukaan lukien munuaisvaltimostenosi.

Lääkettä ei yleensä suositella, mikäli potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden ahtauma tai jos potilaalla on vain yksi toimiva munuaisten.

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (40 mg) rosuvastatiinia, on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8.).

Munuaisten toiminta ja diureetit

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit ovat tehokkaita vain, jos munuaisfunktio on normaali tai lievästi heikentynyt (plasman kreatiniini < 25 mg/l eli < 220 mikromol/l aikuisilla).

Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniiniarvot on sovitettava iän, painon ja potilaan sukupuolen mukaan Cockroftin laskukaavaa käyttäen:

$Cl_{cr} = (140 - \text{ikä}) \times \text{paino} / 0,814 \times \text{plasman kreatiniiniarvo}$
missä: Ikä on vuosina

Paino on kilogrammoina
Plasman kreatiniini on mikromol/l

Tämä laskukaava soveltuu iäkkäille miespotilaille sellaisenaan. Naisten vastaavat arvot saadaan kertomalla tulos luvulla 0,85.

Diureettihoito saattaa aiheuttaa indapamidihoidon alkuvaiheessa hypovolemiaa nesteen ja natriumin menetyksen vuoksi. Tämä voi johtaa glomerulaarisen filtraation vähenemiseen ja veren urea- ja plasman kreatiniinipitoisuuden suurenemiseen. Tällä ohimenevällä toiminnallisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkitystä henkilöille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Munuaisfunktio voi heikentyä edelleen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hypotensio ja häiriöt neste- ja elektrolyyttitasapainossa

Jos potilaalla on ennestään natriumin vajetta, on olemassa äkillisen hypotension riski (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Näin ollen ripulin tai oksentelun mahdollisesti aiheuttaman neste- ja elektrolyyttihukan klinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti. Tällöin plasman elektrolyyttejä on seurattava säännöllisesti.

Jos verenpaineen lasku on voimakasta, fysiologisen suolaliuoksen anto laskimoinfuusiona voi olla tarpeen. Lyhytkestoinen verenpaineen lasku ei ole hoidon jatkamisen este. Kun verivolyymi ja verenpaine ovat jälleen tyydyttävällä tasolla, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain yhdellä vaikuttavalla aineella.

Valtimohypotension ja/tai munuaisten vajaatoiminnan riski (sydämen vajaatoimintatapauksissa, vesi- ja elektrolyyttivajauksissa jne.)

Voimakasta reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän stimulaatiota on havaittu erityisesti huomattavan vesi- ja elektrolyyttivajauksen yhteydessä (tiukka natriumiton ruokavalio tai pitkäaikainen diureettihoito) potilailla, joiden verenpaine on ollut alun perin matala tai joilla on munuaisvaltimon ahtauma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai maksakirroosi, johon liittyy turvotusta ja askitesta.

Kun RAA-järjestelmän toiminta estetään ACE:n estäjällä, seurauksena voi olla verenpaineen äkillinen lasku ja/tai plasman kreatiniinipitoisuuden nousu, joka viittaa funktionaaliseen munuaisten vajaatoimintaan. Tätä voi ilmetä etenkin ensimmäisen lääkkeenoton jälkeen tai kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Ilmiö saattaa joskus (vaikkakin harvoin) alkaa äkillisesti ja alkamisaika vaihtelee. Näissä tapauksissa perindopriilihoito on aloitettava tavallista pienemmällä lääkannoksella ja sitä on suurennettava vähitellen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Renovaskulaarisen hypertension hoito on revaskularisaatio. ACE:n estäjähoito voi kuitenkin olla hyödyksi potilaille, joilla on renovaskulaarinen hypertensio ja jotka odottavat pääsyä korjausleikkaukseen tai kun korjausleikkaus ei ole mahdollinen. Jos perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää määrätään potilaille, joilla on tai joilla epäillään olevan munuaisvaltimon ahtauma, on hoito aloitettava sairaalaolosuhteissa.

Aortta- ja hiippaläpän ahtauma, hypertrofinen kardiomyopatia

ACE:n estäjiä on annettava varoen potilaille, joilla vasemman kammion ulosvirtaus on heikentynyt.

Yskä

Yskän esiintymistä on ilmoitettu ACE:n estäjähoitoa aikana. Yskä on tyypillisesti kuivaa, sitkeää ja häviää lääkityksen lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttama yskä on huomioitava tehtäessä yskän erotusdiagnoosia. Jos ACE:n estäjähoitoa halutaan silti jatkaa, hoidon jatkamista voidaan harkita.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Ilmeneviin oireisiin saattavat kuulua hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja

kuume). Jos arvellaan, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito tulee lopettaa.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän syntymekanismia ei tunneta. Kun keltaisuutta tai maksaentsyymien selkeää nousua ilmenee, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilas on pidettävä asianmukaisessa lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.8).

Hepaattinen enkefalopatia

Maksan toimintahäiriöiden yhteydessä tiatsidien sukuisten diureettien käyttö saattaa aiheuttaa hepaattista enkefalopatiaa. Tällaisessa tilanteessa diureetin käyttö tulee lopettaa heti.

Plasman natrium

Natriumpitoisuus tulee mitata ennen indapamidihoiton aloittamista ja sitä tulee seurata hoidon aikana säännöllisesti. Kaikki diureetit saattavat aiheuttaa hyponatremiaa, joka saattaa joskus johtaa vakaviin seurauksiin. Plasman natriumpitoisuuden pieneneminen saattaa aluksi olla oireetonta ja siksi sen seuranta on välttämätöntä. Iäkkäitä potilaita ja maksakirroosipotilaita tulee seurata erityisen tarkasti (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Hyponatremia ja siihen liittyvä hypovolemia voivat aiheuttaa elimistön kuivumista ja ortostaattista hypotensiota. Samanaikainen kloridi-ionihukka saattaa aiheuttaa lisäksi kompensatorisen metabolisen alkaloosin. Tällaisen vaikutuksen ilmaantuvuus on vähäistä ja vaikeusaste on lievä.

QT-ajan pidentyminen

Potilaat, joilla on pitkä QT-aika (synnynnäinen tai iatrogeeninen) kuuluvat myös riskiryhmään. Hypokalemia ja bradykardia altistavat vakaville arytmioille, varsinkin hengenvaaralliselle torsades de pointes -takykardialle.

Kaikissa tapauksissa potilaiden plasman kaliumpitoisuutta tulee seurata tiheästi; ensimmäisen kerran jo ensimmäisen hoitoviikon aikana. Todettu hypokalemia tulee korjata.

Plasman kalsium

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa plasman kalsiumpitoisuuden vähäisen, ohimenevän suurenemisen. Selvä hyperkalsemia voi johtua aiemmin diagnosoimattomasta lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Hoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Virtsahappo

Hyperurikeemisilla potilailla kihtikohtausten mahdollisuus saattaa lisääntyä.

Iäkkäät

Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumia on seurattava huolellisesti ennen hoitoa ja sen aikana. Aloitusannos titrataan verenpainevasteen mukaisesti etenkin jos potilaalla on kuivumaa tai elektrolyyttivajetta äkillisen verenpaineen laskun välttämiseksi.

Potilaat, joilla on ateroskleroosi

Hypotension riski koskee kaikkia potilaita, mutta erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverenkierron heikkenemistä. Tällöin perindopriilihoito on aloitettava tavallista pienemmällä annoksella.

Diabetespotilaat

Insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta (taipumus kaliumarvojen spontaaniin nousuun) sairastavien hoito on aloitettava tavallista pienemmällä annoksella lääkärin valvonnassa.

Aiemmin peroraalista diabeteslääkitystä tai insuliinia käyttäneiden diabetespotilaiden verensokeria on seurattava tarkoin ACE:n estäjähoiton ensimmäisen kuukauden aikana.

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuositusten mukaan.

JUPITER-tutkimuksessa diabeteksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneilla ja 2,3 % lumelääkettä saaneilla potilailla, pääasiassa niillä potilailla, joilla paastoverensokeri oli 5,6–6,9 mmol/l.

Veren glukoosipitoisuus

Diabeetikkojen veren glukoosipitoisuuden seuraaminen on tärkeää, varsinkin jos esiintyy hypokalemiaa.

Sydämen vajaatoiminta/vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (luokka IV) tai insuliinista riippuvainen diabetes (spontaani taipumus veren kaliumpitoisuuden nousuun), hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa ja tavallista pienemmällä aloitusannoksella. Sepelvaltimotautia sairastavien hypertensiopotilaiden beetasalpaajahoidoa ei pidä lopettaa, vaan ACE:n estäjä lisätään beetasalpaajan rinnalle.

Rotuun liittyvät vaikutukset

ACE:n estäjien aiheuttamaa angioedeemaa esiintyy enemmän mustaihosisilla potilailla kuin muilla väestöryhmillä. Muiden ACE:n estäjien tavoin myös perindopriilin verenpainetta alentava teho saattaa olla heikompi mustaihosisilla kuin muilla väestöryhmillä mahdollisesti sen vuoksi, että matalan reniiniipitoisuuden esiintyvyys on suurempi mustaihosisella verenpainetautia sairastavalla väestöllä. Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että altistus rosuvastatiinille on suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Leikkaus/anestesia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hypotensiota anestesian aikana, etenkin jos käytettävä anestesia-aine voi laskea verenpainetta. Jos mahdollista, pitkävaikutteisen ACE:n estäjän kuten perindopriilin käyttö on suositeltavaa lopettaa vuorokausi ennen leikkausta.

Urheilijat

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että tämän valmisteen sisältämä lääkeaine indapamidi saattaa antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidi tai sulfonamidijohdos voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusio ja siihen liittyvä näkökenttäpuutos, ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireita ovat akuutti näön heikkeneminen tai kipu silmissä ja ne voivat ilmetä tunneista viikkoihin lääkevalmisteen ottamisen jälkeen. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyysiä, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Etsetimibin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhdistelmästä on raportoitu rabdomyolyysitapauksia hyvin harvoin. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5) ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti. Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien yhteydessä, rosuvastatiinin käyttöön liittyviä rabdomyolyysitapauksia on valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu useimmin 40 mg:n annoksesta.

Kreatiiniakinaasin (CK) määrittäminen

Määrittäytuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-arvoja ei tule määrittää liikunnan jälkeen eikä muiden CK-arvojen suurenemista aiheuttavien syiden vaikuttaessa tulokseen. Jos CK-perusarvot ovat huomattavasti suurentuneet (> 5 x viitealueen yläraja), tulisi arvo tarkistaa 5-7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-taso on tarkistettunakin yli 5 x viitealueen ylärajan.

Ennen rosuvastatiinihoitoa

Kuten muitakin HMG-CoA reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa rosuvastatiinia potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyyysille mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkun toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa voivat suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

Harkittaessa näille potilaille hoitoa, sen riskit ja hyödyt tulee arvioida tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja).

Hoidon aikana

Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin ≤ 5 x viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, hoito voidaan aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella rosuvastatiinia tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiininomaisesti seurata. Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonnut seerumin kreatiiniakinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muihin lääkehoitoon. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibraattien (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasienestäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatiinin ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset rosuvastatiinia ovat vasta-aiheisia samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8.).

Rosuvastatiinia ei tule käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rabdomyolyyysistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttinen häiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

Roxiper-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisten fusidiinihappovalmisteiden kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon päätyttyä. Jos systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, statiinihoito tulee keskeyttää koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilaille, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti fusidiinihappoa ja

statiinia (ks. kohta 4.5). Potilasta tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos ilmenee lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta. Statiinihoitoa voidaan jatkaa seitsemän päivää viimeisen fusidiinihappoannoksen jälkeen. Harvinaisissa tapauksissa, joissa pitkä systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön (esim. vaikeiden infektioiden hoitoon), tulee fusidiinihapon ja Roxiper-valmisteen samanaikaista käyttöä harkita tapauskohtaisesti ja potilaita on seurattava tarkoin.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviriiniin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä proteaasin estäjiä saaville HIV-potilaille plasman rosuvastatiinipitoisuuksien nousuun verrattuna hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella ellei rosuvastatiiniannosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät

Yhteiskäyttöä ei suositella:

Litium: ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumtason nousua ja toksisuutta. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi suurentaa litiumpitoisuuksia entisestään ja lisätä ACE:n estäjien yhteydessä esiintyvien litiumin haittojen riskiä. Perindopriiliin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa. Jos tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

Baklofeeni: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpainetta ja munuaisten toimintaa on seurattava ja verenpainetta alentavan lääkityksen annosta on tarvittaessa muutettava.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (suuret asetyylisalisyyliliippoannokset mukaan lukien):

Kun ACE:n estäjiä annetaan samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävien annosten, COX-2-estäjien ja ei-selektiivisten NSAIDien) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin suurenemiseen, myös mahdolliseen äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikko. Tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (additiivinen vaikutus) riskin suureneminen.

Perindopriiliin liittyvät

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Jotkut lääkkeet tai lääkeluokat saattavat lisätä hyperkalemian esiintyvyyttä: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunitteettia lamaavat lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden yhdistelmä lisää hyperkalemian riskiä.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Aliskireeni: Diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hyperkalemian, munuaisten toiminnan heikkenemisen, kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riski on lisääntynyt.

Kehonulkoiset hoidot: Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Sakubitrili/valsartaani

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliä ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Aliskireeni: Muiden kuin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hyperkalemian, munuaisten toiminnan heikkenemisen, kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riski lisääntyvät. (Ks. kohta 4.4).

Samanaikainen hoito ACE:n estäjillä ja angiotensiinireseptorin salpaajilla: Kirjallisuudessa on raportoitu, että jos potilaalla on todettu ateroskleroottinen tauti, sydämen vajaatoiminta tai diabetes ja sen liitännäissairauksia, ACE:n estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi hypotension, synkopeen, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) esiintyvyys verrattuna reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen käyttöön yksinään. Kaksoissalpaus (esim. ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmällä) on rajoitettava yksilöllisesti määriteltyihin tapauksiin, jolloin munuaisten toimintaa, kaliumarvoja ja verenpainetta on seurattava tarkkaan. (Ks. kohta 4.4).

Estramustiini: Haittavaikutusten, kuten angioedeeman, lisääntynyt riski.

Kaliumia säästävät diureetit (spironolaktoni, triamtereeni, yksin tai yhdistelmänä), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet: Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa (mahdollisesti kuolemaan johtavaa). Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamtereenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimiä ja kotrimoksatsolia (trimetopriimiä ja

sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävää diureettivaikutus. Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi väliajoin.

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli): Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

Diabeteslääkkeet (insuliini, hypoglykemiset sulfonamidit; ilmoitettu kaptopriilin ja enalapriilin yhteydessä): Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinien, suun kautta otettavien verensokeriarvoja alentavien lääkkeiden) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeriarvoja alentavaa vaikutusta ja siten lisätä hypoglykemian vaaraa. Tämä yhteisvaikutus näyttää olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Kaliumia säästämättömät diureetit: Diureettilääkitystä saavilla potilailla, ja erityisesti niillä, joilla on neste- ja/tai suolavaje, voi esiintyä liiallista verenpaineen laskua ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen. Verenpaineen laskun riskiä voidaan vähentää lopettamalla diureettilääkitys, lisäämällä volyyymiä ja suolan saantia ennen perindopriililääkityksen aloittamista pienillä ja asteittain nousevilla annoksilla.

Verenpainepotilailla, joille aiempi diureettihoito on voinut aiheuttaa suola-/volyyminvajeen, diureettihoito on lopetettava ennen hoidon aloittamista ACE:n estäjillä, jolloin kaliumia säästämättömillä diureeteilla annettava hoito voidaan aloittaa uudelleen, tai hoito ACE:n estäjillä on aloitettava pienellä annoksella, jota suurennetaan vähitellen.

Hoito ACE:n estäjillä pitää aloittaa *diureetteja käyttäville kongestiivista sydämen vajaatoimintaa* sairastaville potilailla hyvin pienellä annoksella, kun hoidossa käytetyn kaliumia säästämättömän diureetin annosta on mahdollisesti ensin pienennetty.

Munuaisten toimintaa (kreatiniinipitoisuutta) on aina seurattava ACE:n estäjillä toteutettavan hoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni): Eplerenoni tai spironolaktoni annoksina 12,5–50 mg/vrk ja ACE:n estäjät pieninä annoksina: NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoiminnan hoidossa, kun ejektiofraktio on < 40 % ja potilas on aiemmin käyttänyt ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on hyperkalemian (mahdollisesti kuolemaan johtavan) riski, etenkin jos yhdistelmähoidon määräämistä koskevia suosituksia ei noudateta. Tarkista ennen yhdistelmähoidon aloittamista, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa eikä munuaisten vajaatoimintaa. Kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien tarkkaa seurantaa suositellaan kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kuukausittain.

Rasekadotriili: ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävää lääkettä).

mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi): mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Verenpainelääkkeet ja verisuonia laajentavat lääkkeet: Näiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai verisuonia laajentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi alentaa verenpainetta entisestään.

Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkkeet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi: Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen.

Anesteetit: ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diureetit (tiatsidi tai loop-diureetit): Aiempi suurina annoksina toteutettu diureettihoido voi johtaa verivolyymivajeeseen ja hypotension riskiin perindopriilihoitoa aloitettaessa.

Kulta: Nitritidireaktioita (oireina mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaista kultahoitoa (natriumaurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.

Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini): Angioedeeman lisääntynyt riski ACE:n estäjähoitoa samanaikaisesti käyttävillä potilailla gliptiinien aiheuttaman dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) vähentyneen aktiivisuuden vuoksi

Sympatomimeetit: Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Siklosporiini: ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini: ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Indapamidiin liittyvät

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet: Hypokalemian riskin vuoksi indapamidi on syytä antaa varoen, kun sitä käytetään yhdessä kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten luokkaan IA kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi), luokkaan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretyliini, sotaloli), joidenkin neuroleptien (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini), bentsamidien (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butyrofenonien (droperidoli, haloperidoli), muiden neuroleptien (pimotsidi) tai muiden lääkkeiden, kuten bepridiilin, sisapridin, difemaniilin, laskimonsisäisen erytromysiinin, halofantriinin, mitsolastiinin, moksifloksasiinin, pentamidiinin, sparfloksasiinin, laskimonsisäisen vinkamiinin, metadonin, astemitsolin tai terfenadiinin kanssa. Matalan kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen tarvittaessa: QT-ajan seuraaminen.

Kaliumpitoisuutta pienentävät lääkkeet (amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit): Matalan kaliumpitoisuuden riskin suureneminen (additiivinen vaikutus). Kaliumpitoisuuden seuranta ja korjaaminen tarvittaessa: huomioitava erityisesti sydänglykosidien käytön yhteydessä. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi suolta.

Sydänglykosidit: Matala kaliumpitoisuus edistää sydänglykosidien haittojen ilmenemistä. Kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Metformiini: Metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta, liittyy diureetteihin, etenkin loop-diureetteihin. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät miehillä 15 mg/l (135 mikromol/l) ja naisilla 12 mg/l (110 mikromol/l).

Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on tavallista suurempi, etenkin jos käytetään suuria annoksia jodia sisältävää

varjoainetta. Potilas on nesteytettävä asianmukaisesti ennen jodipitoisen varjoaineen antamista.

Kalsium(suolat): Kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.

Siklosporiini, takrolimuusi: Kreatiniinipitoisuuden suurenemisen riski, johon ei liity muutoksia verenkierron siklosporiinipitoisuuteen, vaikka potilaalla ei olisi suola- eikä nestevajetta.

Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeeminen reitti): Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikkeneminen (kortikosteroideista johtuva suolan ja nesteen kertyminen elimistöön).

Rosuvastatiiniin liittyvät

Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin

Kuljettajaproteiinien estäjät: Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin substraatti. Rosuvastatiinin samanaikainen anto näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa aiheuttaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksien ja myopatiariskin suurenemista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

Siklosporiini: Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) suureni seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisin tutkimushenkilöihin (ks. taulukko 1). Rosuvastatiini on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohta 4.3). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuksiin plasmassa.

Proteaasin estäjät: Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkasti, proteaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin altistusta (ks. taulukko 1). Esimerkiksi eräässä terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaasin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiria/100 mg ritonaviiria) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolminkertaiseksi ja C_{max} -arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet: Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksen rosuvastatiinin C_{max} ja AUC nousivat 2-kertaisesti (ks. kohta 4.4). Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä. Jos annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, fenofibraattia, muuta fibraattia tai niasiinia (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksin (vähintään 1 g/vrk), suurenee myopatian riski. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset ovat vasta-aiheisia samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohta 4.4). Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

Etsetimibi: Rosuvastatiinin (10 mg) ja etsetimibin (10 mg) samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin AUC-arvon 1,2-kertaiseksi hyperkolesterolemiapotilailla (taulukko 1). Rosuvastatiinin ja etsetimibin välistä farmakodynaamista yhteisvaikutusta ja siihen liittyviä haittavaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.4.).

Antasidit: Annettaessa rosuvastatiinia yhdessä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidisuspension kanssa laskivat rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa noin 50 %. Vaikutus väheni, kun antasidi otettiin kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Erytromysiini: Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

Sytokromi-P450-entsyymit: *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämia yhteisvaikutuksia syntyisi. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu, vaikka potilaat ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori).

Rosuvastatiiniannoksen muuttamista edellyttävät yhteisvaikutukset (ks. myös taulukko 1): Kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiini-altistusta, rosuvastatiiniannosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän. Rosuvastatiinin suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiini-altistus ei ylitä altistusta, jonka tuottaa 40 mg rosuvastatiinia päivässä ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi 20 mg rosuvastatiinia ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen) ja 10 mg rosuvastatiinia ja atatsanaviiri/ritonaviiri (3,1-kertainen).

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiini-altistukseen (AUC; alenevassa järjestyksessä) julkaistuista kliinisistä tutkimuksista

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk – 200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta	10 mg 1 x /vrk, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Regorafeniibi 160 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Simepreviiri 150 mg 1 x /vrk, 7 vrk	10 mg, kerta-annos	2,8-kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg, 1 x /vrk	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg/paritapreviiri 150 mg/ ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk/	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
dasabuviiri 400 mg 2 x /vrk, 14 vrk		
Gratsopreviiri 200 mg/elbasviiri 50 mg 1 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg/pibrentasviiri 120 mg 1 x /vrk, 7 vrk	5 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,2-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk	20 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli 300 mg latausannos, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg 1 x /vrk, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	1,2-kertainen ↑**
Fosamprenaviiri 700 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitatzaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; alenevassa järjestyksessä) julkaistuista kliinisistä tutkimuksista

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Silyleriini 140 mg 3 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg 3 x /vrk, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg 1 x /vrk, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg 4 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20 % ↓
Baikaliini 50 mg 3 x /vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47 % ↓

* x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin. Suureneminen “↑”, ei muutosta “↔”, pieneneminen “↓”.

** Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruksilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

K-vitamiinin estäjät: Hoidettaessa K-vitamiinin estäjä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti rosuvastatiinilla saattaa rosuvastatiini, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen säätämisen aikana suurentaa International Normalised Ratio -arvoa (INR). Rosuvastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito: Rosuvastatiinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska ei ole rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettista tietoa, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeyhdistelmää laajasti ja se oli hyvin siedetty.

Muut lääkevalmisteet:

Digoksiini: Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

Fusidiinihappo: Myopatioiden (mukaan lukien rabdomyolyyssi) riski saattaa kasvaa, jos systeemistä fusidiinihappohoitoa ja statiinia annetaan samanaikaisesti. Tämän interaktion mekanismi, sekä se, onko kyseessä farmakodynaaminen vai farmakokineettinen mekanismi vai molemmat, on vielä tuntematon. Rabdomyolyyssiä (myös kuolemantapauksia), on raportoitu, kun rosuvastatiinia ja fusidiinihappoa on annettu samanaikaisesti. Jos systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, tulee rosuvastatiinihoito keskeyttää koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Katso myös kohta 4.4.

Pediatriiset potilaat

Interaktioiden määrää pediatriisilla potilailla ei tiedetä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Roxiper on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Pitkäkestoinen altistuminen tiatsidivalmisteille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi pienentää äidin plasmatilavuutta sekä heikentää kohdun ja istukan verenkiertoa, mikä voi aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukkaan sekä kasvun hidastumista. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä. HMG-CoA-reduktaasiinhibitorien tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvän muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatava näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukka (ks. kohta 5.3). Jos tätä lääkevalmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, lääkitys on lopetettava heti.

Imetys

Roxiper-valmiste on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Koska ei ole olemassa tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana, perindopriilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille ja hypokalemiaa voi esiintyä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Indapamidi on läheistä sukua tiatsididiureeteille, joiden käyttöön imetyksen aikana on liittynyt maidonerityksen vähenemistä tai jopa estyminen. Indapamidi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

Rotilla rosuvastatiini erittyy maitoon. Ihmisen osalta ei asiasta ole tietoa (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Perindopriili ja indapamidi

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu mitään vaikutusta naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Roxiper-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksilöllisiä reaktioita, jotka liittyvät verenpaineen alenemiseen. Näitä reaktioita ilmenee etenkin hoidon alussa ja yhdistelmähoitossa jonkun muun verenpainelääkkeen kanssa.

Rosuvastatiinin vaikutusta henkilön ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu. Rosuvastatiinin farmakodynaamiset ominaisuudet huomioon ottaen on kuitenkin epätodennäköistä, että rosuvastatiini vaikuttaisi näihin kykyihin. Ajoneuvon kuljettamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyen on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

Tämän seurauksena ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmoin raportoidut havaitut haittavaikutukset ovat:

- perindopriiliin liittyvät: heitehuimaus, päänsärky, parestesia, makuhäiriö, näkökyvyn heikkeneminen, kiertoahuimaus, tinnitus, hypotensio, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, lihaskrampit ja heikkous.
- indapamidiin liittyvät: pääasiassa ihoon liittyvät yliherkkyysoireet henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin ja makulopapulaarisiin ihottumiin.

b. Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ja ne on luokiteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaan:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapamidi	Rosuvastatiini
<i>Infektiot</i>	Riniitti	Hyvin harvinainen	-	-
<i>Veri ja imukudos</i>	Eosinofilia	Melko harvinainen*	-	-
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinainen	-
	Pansytopenia	Hyvin harvinainen	-	-
	Leukopenia	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Netropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	-

	Trombosytopenia (katso kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	Harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyys (pääasiassa ihoon liittyvät reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin)	-	Yleinen	Harvinainen
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus ¹	-	-	Yleinen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*	-	-
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon loputtua (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	-	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	Tuntematon	-
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinainen	-
	Kaliumhukka hypokalemian yhteydessä, erityisen vakava tietyille suuren riskin ryhmille (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon	-
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Mielialan muutokset	Melko harvinainen	-	-
	Unihäiriö	Melko harvinainen	-	Tuntematon
	Sekavuus	Hyvin harvinainen	-	-
	Masennus	-	-	Tuntematon
<i>Hermosto</i>	Huimaus	Yleinen	-	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Harvinainen	Yleinen
	Parestesia	Yleinen	Harvinainen	-
	Makuhäiriö	Yleinen	-	-
	Uneliaisuus	Melko harvinainen*	-	-
	Pyörtyminen	Melko harvinainen*	Tuntematon	-
	Perifeerinen neuropatia	-	-	Tuntematon
	Polyneuropatia	-	-	Hyvin harvinainen
	Muistinmenetys	-	-	Hyvin harvinainen
	Aivohalvaus, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Hepaattisen enkefalopatian kehittymisriski maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon	-
<i>Silmät</i>	Näkökyvyn heikkeneminen	Yleinen	Tuntematon	-
	Myopia (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon	-
	Näön sumeneminen	-	Tuntematon	-
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma		Tuntematon	
	Suonikalvon effuusio		Tuntematon	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Kiertohuimaus	Yleinen	Harvinainen	-
	Tinnitus	Yleinen	-	-
<i>Sydän</i>	Sydämentykytys	Melko harvinainen*	-	-

	Takykardia	Melko harvinainen*	-	-
	<i>Angina pectoris</i> (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia, eteisvärinä)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Sydäninfarkti, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Kääntyvien kärkien takykardia (<i>torsades de pointes</i> , mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon	-
<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio (ja siihen liittyvät vaikutukset) (ks. kohta 4.4)	Yleinen	Hyvin harvinainen	-
	Verisuonitulehdus	Melko harvinainen*	-	-
	Raynaud'n ilmiö	Tuntematon	-	-
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä (ks. kohta 4.4)	Yleinen	-	Tuntematon
	Hengenahdistus	Yleinen	-	Tuntematon
	Bronkospasmi	Melko harvinainen	-	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen	-	-
<i>Ruoansulatuselimestö</i>	Vatsakipu	Yleinen	-	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Harvinainen	Yleinen
	Ripuli	Yleinen	-	Tuntematon
	Dyspepsia	Yleinen	-	-
	Pahoinvointi	Yleinen	Harvinainen	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen	-
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Harvinainen	-
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	Harvinainen
<i>Maksa ja sappi</i>	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen
	Epänormaali maksan toiminta	-	Hyvin harvinainen	-
	Keltaisuus	-	-	Hyvin harvinainen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Kutina	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Ihottuma	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Makulopapulaarinen ihottuma	-	Yleinen	-
	Urtikaria (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Purppura	-	Melko harvinainen	-
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	-	-

	Valoherkkyysoireyhtymä	Melko harvinainen*	Tuntematon	-
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*	-	-
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen*	-	-
	<i>Erythema multiforme</i>	Hyvin harvinainen	-	-
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinainen	-
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskrampit	Yleinen	-	-
	Jo olemassa olevan akuutin yleistyneen punahukan (<i>lupus erythematosus disseminatus</i>) paheneminen	-	Tuntematon	-
	Nivelkipu	Melko harvinainen*	-	Hyvin harvinainen
	Lihaskipu	Melko harvinainen*	-	Yleinen
	Myopatia (mukaanlukien myosiitti)	-	-	Harvinainen
	Rabdomyolyyysi	-	-	Harvinainen
	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	-	-	Harvinainen
	Lihaksen repeämä	-	-	Harvinainen
	Jänteiden ongelmat, johon voi joskus liittyä jänneen repeämä	-	-	Tuntematon
	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia	-	-	Tuntematon
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	-	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Hematuria	-	-	Hyvin harvinainen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Erektiohäiriö	Melko harvinainen	-	-
	Gynekomastia	-	-	Hyvin harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Heikkous	Yleinen	-	Yleinen
	Rintakipu	Melko harvinainen*	-	-
	Huonovointisuus	Melko harvinainen*	-	-
	Aäreisturvotus	Melko harvinainen*	-	Tuntematon
	Kuume	Melko harvinainen*	-	-
	Väsytys	-	Harvinainen	-
<i>Tutkimukset</i>	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen*	-	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen*	-	-
	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	Harvinainen	-	-
	Maksaentsyymipitoisuuksien	Harvinainen	Tuntematon	harvinainen

	suureneminen			
	Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ja hematokriittiarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Verensokeripitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon	Yleinen
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon	-
	QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 and 4.5)	-	Tuntematon	-
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	Kaatuminen	Melko harvinainen*	-	-

* Spontaanisti ilmoitetut haattapahtumat, joiden esiintymistiheydet on laskettu kliinisten tutkimusten tietojen perusteella.

¹ Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Muiden ACE:n estäjien käytössä on raportoitu antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH). Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriön katsotaan olevan hyvin harvinainen, mutta mahdollinen ACE:n estäjähoitoon, myös perindopriilihoitoon, liittyvä haattavaikutus.

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien suhteen, haattavaikutuksen ilmaantuvuus on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

Lisätieto rosuvastatiiniin liittyen

Valikoitujen haattavaikutusten kuvaus

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana semikvantitatiivisesti arvioituna liuskatestin arvosta 0 tai 'juuri havaittava', arvoon '++' tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Vastava muutos arvoon '+' oli vähäisenä todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteiinin määrä virtsassa pienenee ja katoaa useimmissa tapauksissa spontaanisti hoitoa jatkettaessa. Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saatujen tietojen tarkastelu ei ole osoittanut syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuilla potilailla ja kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset: Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien lihastulehdus) ja harvoin rhabdomyolysia, johon on toisinaan liittynyt akuutti munuaisvaurio, on raportoitu rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Rosuvastatiinia käyttäville potilaille on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK-arvon nousu; useimmin kyse oli lievästä, oireettomasta ja ohimenevästä tapauksista. Jos CK-arvo on suurentunut (yli 5 x viitealueen yläraja), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4).

Maksaan kohdistuvat vaikutukset: Kuten muidenkin muiden HMGCoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Suurin osa tapauksista on ollut lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Seuraavia haattavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- seksuaalinen toimintahäiriö
- poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon

yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Rabdomyolyyisia sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksantransaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg:n annoksesta.

Pediatriset potilaat

Kreatiiniкинаasiarvojen nousua (yli 10 x viitealueen yläraja) ja liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita havaittiin useammin 52 viikkoa kestäneessä lasten ja nuorten kliinisessä tutkimuksessa verrattuna aikuisiin (ks. kohta 4.4). Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli samankaltainen lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksissa todennäköisin haittavaikutus on hypotensio. Yliannostustapauksiin voi myös liittyä pahoinvointia, oksentelua, lihaskouristuksia, huimausta, unettomuutta, sekavuutta ja oliguriaa, joka saattaa kehittyä jopa anuriaksi (hypovolemiaa johtuen). Suola- ja nestetasapainon häiriöitä saattaa esiintyä (hyponatremia, hypokalemia).

Hoito

Spesifistä hoitoa ei ole, jos potilas on ottanut yliannoksen. Jos potilas on ottanut yliannoksen, häntä hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan. Ensihoitona niellyn lääkkeen nopea eliminaatio mahahuuhtelun avulla ja/tai antamalla lääkehiiltä, jonka jälkeen neste- ja elektrolyyttitasapainon hoito asianmukaisessa hoitopaikassa, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Jos merkittävää hypotensiota esiintyy, on potilas asetettava makuulle pääpuoli muuta kehoa alempana. Lisäksi hänelle on annettava isotonista natriumkloridiliuosta laskimonsisäisenä infuusiona tai muuta nesteytyshoitoa. Maksan toimintaa ja kreatiiniкинаasiarvoja on seurattava.

Perindopriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 5.2). Rosuvastatiinin suhteen hemodialyysistä on potilaalle tuskin hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät muut yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BX13.

Roxiper on perindopriilin *tert*-butyyliamiinisulolan (ACE:n estäjä), indapamidin (klorosulfamoyyliureetti) ja rosuvastatiinin (selektiivinen ja kilpaileva HMG-CoA-reduktaasin estäjä) yhdistelmä. Lääkkeen farmakologiset ominaisuudet muodostuvat komponenttien erillisistä ominaisuuksista ja lisäksi perindopriilin ja indapamidin additiivisesta, synergistisestä yhteisvaikutuksesta.

Vaikutusmekanismi

Perindopriiliin liittyvät

Perindopriili estää entsyymiä (angiotensiiniä konvertoiva entsyymi, ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:ta, joka on verisuonia supistava aine. Lisäksi ACE stimuloi aldosteronin eritystä lisämunuaiskuoresta ja stimuloi verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi.

Perindopriilin vaikutuksen seurauksena:

- aldosteronin erityks vähenee,
- plasman reniiniaktiivisuus lisääntyy, koska negatiivinen palautevaikutus reniinin vapautumiseen estyy,
- perifeerinen kokonaisvastus vähenee (pääosin lihasten ja munuaisten verisuonistossa) pitkäkestoisen hoidon myötä. Tähän vastuksen vähentymiseen ei liity suolojen tai nesteen kertymistä elimistöön, eikä reflektorista takykardiaa.

Perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus ilmenee myös potilailla, joiden reniinipitoisuus on alhainen tai normaali.

Perindopriilin vaikutus perustuu sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muut metaboliitit ovat inaktiivisia.

Perindopriili vähentää sydämen työtä:

- laajentamalla verisuonia (vaikutus johtuu todennäköisesti muutoksista prostaglandiinien metaboliassa), jonka seurauksena sydämen esikuormitus vähenee,
- vähentämällä perifeeristä kokonaisvastusta, jolloin jälkikuormitus vähenee.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että:

- oikean ja vasemman kammion täyttöpaineet pienenevät,
- perifeerinen kokonaisvastus vähenee,
- sydämen pumppausteho ja sydäniindeksiarvo paranevat,
- lihasten paikallinen verenvirtaus paranee.

Rasituskokeen tulokset ovat myös parantuneet.

Indapamidiin liittyvät

Indapamidi on tiatsidiryhmän diureeteille sukua oleva sulfonamidijohdannainen, jossa on indolirengas. Indapamidi estää natriumin tubulaarista takaisinimeytymistä ja lisää natriumin ja kloridien sekä (vähäisemmässä määrin) kaliumin ja magnesiumin erittymistä virtsaan. Näiden vaikutusten myötä virtsaneritys lisääntyy ja verenpaine alenee.

Rosuvastatiiniin liittyvät

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesteroliprekursoriksi mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDL-partikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Perindopriili/indapamidiin liittyvät

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä saa verenpainetautiä sairastavilla (potilaan iästä riippumatta) annosriippuvaisen systolisen ja diastolisen verenpaineen laskun, joka havaitaan sekä makuu- että pystyasennossa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Vasteen saavilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluessa ilman takyfylaksiaa. Hoidon keskeyttäminen ei aiheuta rebound-ilmiötä. Perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto sai kliinisissä tutkimuksissa aikaan verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka oli suurempi kuin vaikuttavien aineiden erikseen käytettäessä.

PICXEL-tutkimuksessa (satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloitu kliininen monikeskustutkimus) arvioitiin kaikukardiografian avulla perindopriili/indapamidi-yhdistelmän vaikutuksia vasemman kammion hypertrofiaan verrattuna yksinään käytettyyn enalapriiliin.

PICXEL-tutkimuksessa vasemman kammion hypertrofiaa (LVH) sairastavat potilaat (vasemman sydänkammion painoindeksi, eli LVMI >120 g/m² miehillä ja vastaavasti >100 g/m² naisilla) satunnaistettiin saamaan joko perindopriilin (2 mg) ja indapamidin (0,625 mg) yhdistelmää tai enalapriilia yksinään (10 mg). Lääkitys otettiin kerran päivässä ja hoito kesti vuoden ajan. Yksilöllistä annostusta säädettiin potilaiden verenpaineen mukaan korkeintaan seuraaviin annoksiin saakka: perindopriilia 8 mg ja indapamidia 2,5 mg tai enalapriilia 40 mg kerran päivässä. Vain 34 % potilaista jatkoi hoitoa annoksella perindopriili 2 mg/indapamidi 0,625 mg. Enalapriiliryhmän potilaista 20 % jatkoi hoitoa annoksella 10 mg kerran päivässä. Tutkimushoidon lopussa LVMI oli pienentynyt huomattavasti enemmän kaikissa satunnaistetuissa perindopriili/indapamidi-lääkitysryhmissä (-10.1 g/m²) verrattuna enalapriiliryhmiin (-1.1 g/m²). Vasemman sydänkammion painoindeksin muutoksen ero ryhmien välillä oli -8,3 (luottamusväli 95 % (-11,5; -5,0), p < 0,0001). Teho vasemman sydänkammion painoindeksiin oli parempi perindopriili 8 mg ja indapamidi 2,5 mg yhdistelmällä.

Verenpaineen osalta eri hoitoryhmiin satunnaistettujen potilasjoukkojen välisen keskimääräisen eron arvioitiin olevan systolisessa verenpaineessa -5,8 mmHg (luottamusväli 95 % (-7,9; -3,7), p < 0,0001) ja diastolisessa verenpaineessa -2,3 mmHg (luottamusväli 95 % (-3,6; -0,9), p = 0,0004), jolloin muutos oli suurempi perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Perindopriiliin liittyvät

Perindopriili on tehokas lievän, keskivaikean ja vaikean hypertension hoidossa. Se alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa. Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4 – 6 tuntia yksittäisen annoksen antamisen jälkeen ja vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin maksimiestovaikutuksesta on 24 tunnin kuluttua jäljellä noin 80 %. Hoitovasteen saavilla potilailla verenpaine alenee nopeasti ja normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluessa. Lääkkeen teho säilyy tämänkin jälkeen eikä takyfyliksiaa ilmene.

Lääkehoidon keskeyttämiseen ei liity verenpaineen rebound-ilmiotä.

Perindopriililla on verisuonia laajentava vaikutus ja se palauttaa päävaltimorungon kimmoisuuden, korjaa histomorfologiset muutokset ääreisvaltimoissa ja vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Kun tiatsididiureetin lisäys katsotaan tarpeelliseksi, se johtaa additiiviseen yhteisvaikutukseen.

ACE:n estäjän ja tiatsididiureetin yhdistelmä vähentää pelkän diureetin käyttöön liittyvää hypokalemian riskiä.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta koskevat kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin todettu kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes johon liittyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints.) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppi 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Indapamidiin liittyvät

Yksinään käytettynä indapamidilla on verenpainetta alentava vaikutus, joka kestää 24 tuntia. Tämä vaikutus saavutetaan annoksilla, joilla diureettiset vaikutukset ovat vähäisiä. Indapamidin verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa valtimoiden mukautuvuuden paranemiseen sekä kokonaisvastuksen ja perifeerisen arteriaalisen vastuksen vähenemiseen. Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Kun tiatsididiureetin ja tiatsidisukuisen diureetin suositusannos ylitetään, verenpainetta alentava vaikutus saavuttaa tasannevaiheen, kun taas haittavaikutukset lisääntyvät entisestään. Jos hoito ei tehoa, annosta ei saa suurentaa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetauti sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä tai pitkäkestoinen indapamidihoido:

- ei vaikuta rasva-aineenvaihduntaan triglyseridi-, LDL- tai HDL-kolesterolin osalta,
- ei vaikuta hiilihydraattineenvaihduntaan edes diabetesta sairastavissa verenpainetautipotilaissa.

Rosuvastatiiniin liittyvät

Rosuvastatiini pienentää suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Se pienentää myös ApoB:n, nonHDL-kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. taulukko 1). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesteroli/HDL sekä muu kuin HDL-kolesteroli/HDL sekä ApoB/ApoA-I.

Taulukko 3: Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla (tyyppi IIa ja IIb) (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	nonHDL-kolesteroli	ApoB	ApoA-I
Lumelääke	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

Rosuvastatiinin kliininen vaste saavutetaan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja 90 % maksimivasteesta saadaan kahdessa viikossa. Maksimivaste saadaan puolestaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

Rosuvastatiini tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Se ei liioin riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai perinnöllinen hyperkolesterolemia).

Kliinisistä kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoaa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso noin 4,8 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % rosuvastatiinin 10 mg:n tabletilla hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle rosuvastatiiniannosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Kaikilla annoksilla rosuvastatiini vaikutti suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitteen saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan vuorokaudessa. LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Avoimessa tutkimuksessa, jossa lääkeannosta suurennettiin ennalta sovitulla tavalla, mitattiin 42:n homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan vaste 20–40 mg:lle rosuvastatiinia. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni koko potilasotoksessa keskimäärin 22 %.

On osoitettu, että yhdistettäessä rosuvastatiini fenofibraattihoitoon saadaan additiivinen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus ja yhdistettäessä rosuvastatiini niasiinihoitoon saadaan additiivinen HDL-kolesterolipitoisuutta suurentava vaikutus (ks. kohta 4.4.).

Monikansalliseen lumekontrolloituun kliiniseen kaksoissokkotutkimukseen (METEOR) osallistui 984 potilasta, jotka olivat iältään 45–70 vuotta. Potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski (Framinghamin riskiarvion mukaan alle 10 % riski 10 vuoden aikana) ja heidän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuutensa oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mutta kaulavaltimon sisä-keskikerroksen mittauksen perusteella heillä oli ateroskleroosin esiaste. Potilaat satunnaistettiin käyttämään 40 mg rosuvastatiinia tai lumelääkettä kerran päivässä kahden vuoden ajan. Rosuvastatiini hidasti merkittävästi kaulavaltimon sisä-keskikerroksen maksimaalista paksuuntumista 12 mittauspaikassa lumelääkkeeseen verrattuna (0,0145 mm/vuosi [95 % luottamusväli -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]). Muutos lähtötasosta oli -0,0014 mm/vuosi (-0,12 %/vuosi [ei-merkittävä]) rosuvastatiinilla verrattuna lumelääkeryhmän etenemiseen +0,0131 mm/vuosi [1,12 %/vuosi ($p < 0,0001$)]. Suoraa yhteyttä kaulavaltimon sisä-keskikerroksen ohenemisen ja kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin välillä ei ole vielä osoitettu. METEOR-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli pieni sepelvaltimotaudin riski eivätkä he edusta rosuvastatiini 40 mg:n annoksen kohdepotilasryhmää. 40 mg:n annosta tulisi määrätä vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suurentunut sydänsairauden riski (ks. kohta 4.2).

Rosuvastatiinia arvioivassa JUPITER-interventiotutkimuksessa (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), jossa selvitettiin rosuvastatiinin vaikutusta huomattavan ateroskleroottisen kardiovaskulaaritaudin tapahtumien esiintymiseen, oli mukana 17 802 miestä (≥ 50 -vuotiaita) ja naista (≥ 60 -vuotiaita).

Tutkimukseen osallistuneet jaettiin satunnaisesti saamaan lumelääkettä ($n = 8901$) tai 20 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa ($n = 8901$), ja heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan.

LDL-kolesterolipitoisuus väheni 45 % ($p < 0,001$) rosuvastatiiniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Tutkimushenkilöiden suuren riskin alaryhmästä suoritetussa *post hoc*-analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteytys oli > 20 % (1558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkittävästi ($p = 0,028$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,193$). *Post hoc*-analyysissä suuren riskin alaryhmästä tutkimushenkilöitä (9302 tutkimushenkilöä), joiden lähtötason riskipisteytys oli ≥ 5 % (ekstrapoloitu sisältäen yli 65-vuotiaat henkilöt) väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkittävästi ($p = 0,0003$) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1000 potilasvuotta kohti oli 5,1. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ($p = 0,076$).

JUPITER-tutkimuksessa oli 6,6 % rosuvastatiinia saavia ja 6,2 % lumelääkettä saavia tutkimushenkilöitä, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön jonkun haittatapahtuman vuoksi. Kaikkein yleisimmät hoidon lopettamiseen johtavat haittavaikutukset olivat lihaskipu (0,3 %

rosuvastatiinilla, 0,2 % lumelääkkeellä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla, 0,02 % lumelääkkeellä) ja ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla, 0,03 % lumelääkkeellä). Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä, olivat virtsatietulehdus (8,7 % rosuvastatiinilla, 8,6 % lumelääkkeellä), nenänielun tulehdus (7,6 % rosuvastatiinilla, 7,2 % lumelääkkeellä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,9 % lumelääkkeellä) ja lihaskipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,6 % lumelääkkeellä).

Käyttö pediatrialle potilaille

Tietoja Roxiper-valmisteen käytöstä lapsille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Perindopriiliin liittyvät

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti.

Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatista sitoutuu 20 % plasman proteiineihin, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin. Sitoutuminen riippuu pitoisuudesta.

Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi muodostuu viittä muuta inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3-4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriili tulisi ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa, ennen aamiaista.

Eliminaatio

Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, jolloin vakaa tila saavutetaan neljän vuorokauden kuluessa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasmassa saavutettavan pitoisuuden välillä on havaittu olevan lineaarinen suhde.

Iäkkäät

Perindopriilaatin eliminaatio on vähentynyt vanhuksilla ja myös sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kehoitetaan sovittamaan annostus vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuma) mukaan. Perindopriilaatti poistuu verenkierrosta dialyysissä, jolloin sen puhdistuma on 70 ml/minuutissa.

Maksakirroosi

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Indapamidiin liittyvät

Imeytyminen

Indapamidi imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisen annostelun jälkeen. Huippupitoisuus saavutetaan ihmisillä noin tunnin kuluttua oraalisen annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Indapamidi sitoutuu 79 %:sti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 14 - 24 tuntia (keskiarvo: 18 tuntia). Toistuva annostelu ei aiheuta kumuloitumista. Eliminoituminen tapahtuu inaktiivisten metaboliittien muodossa, pääasiassa virtsaan (70 % annoksesta) ja ulosteisiin (22 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei muuta tämän lääkeaineen farmakokinetiikkaa.

Rosuvastatiiniin liittyvät

Imeytyminen

Rosuvastatiinin enimmäispitoisuus plasmassa saadaan noin 5 tuntia suun kautta otetun annoksen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

Jakautuminen

Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesistä ja LDL-kolesterolin puhdistumasta. Rosuvastatiinin jakautumistilavuus on noin 134 litraa. Noin 90 % rosuvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Biotransformaatio

Rosuvastatiini metaboloituu vain vähän (noin 10 %). *In vitro* ihmisen maksasoluilla tehdyissä metaboliatutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui heikoksi substraatiksi sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymeille, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyyli johdoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään rosuvastatiinin kliinisesti vaikuttamattomana aineenvaihduntatuotteena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Eliminaatio

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loppu erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuma on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C - membraanikuljettimen välityksellä. Tällä kuljettimella on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatioon maksasta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Pitoisuus plasmassa suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu pitkään kestävässä säännöllisessä käytössä.

Ikä ja sukupuoli

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan aikuisten elimistössä. Rosuvastatiinin farmakokinetiikka heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien lasten ja nuorten elimistössä oli samankaltainen tai vähäisempi kuin aikuisten elimistössä (ks. kohta 'Pediatriiset potilaat' alla).

Rotu

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja C_{max}-arvot ovat noin

kaksinkertaiset verrattuna valkoihoisilta mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja C_{max} -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Ympäristön ja geneettisten tekijöiden vaikutusta kyseiseen farmakokineettiseen eroon ei ole selvitetty. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ilmeni, että lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 30 ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtoisiin tutkittaviin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50 % suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Maksan vajaatoiminta

Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei rosuvastatiinin pitoisuuksissa todettu muutosta potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 7. Kahden potilaan, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 8 ja 9, plasman rosuvastatiinipitoisuudet suurenlivat. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child-Pugh -pisteiden arvo oli pienempi. Ei ole kokemuksia käytöstä tapauksissa, jolloin potilaan Child-Pugh -pisteet ovat yli 9.

Geneettinen polymorfismi

OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien (kuten rosuvastatiinin) soluunottoon. Potilailla, joilla on SLCO1B1- (OATP1B1-) ja/tai ABCG2- (BCRP-) polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1 c. 521CC- ja ABCG2 c. 421AA -polymorfismit liittyvät suurempaan rosuvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna SLCO1B1 c. 521TT- tai ABCG2 c. 421CC -genotyyppeihin. Tämä nimenomainen genotyypitys ei ole rutiinomaaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä rosuvastatiiniannosta.

Pediatriset potilaat

Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 10–17-vuotiaita ja toiseen 6–17-vuotiaita heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitti, että pediatriisiin potilaisiin kohdistuva altistus näyttää olevan vastaava tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtistus oli annoksen ja ajan suhteen ennakoitavissa 2 vuoden aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmään liittyvät

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä on hieman toksisempi kuin sen sisältämät yksittäiset komponentit. Rotilla munuaisvaikutukset eivät kuitenkaan näytä voimistuvan. Tutkimuksissa lääkeaineyhdistelmä aiheutti kuitenkin ruoansulatuskanavaan liittyviä haittoja koirille, ja emoon kohdistuvat toksiset vaikutukset näyttivät voimistuneen rotilla (perindopriiliin verrattuna). Nämä haittavaikutukset esiintyivät kuitenkin annoksilla, jotka olivat selvästi suositeltuja hoitoannoksia suuremmat. Perindopriililla ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia, karsinogeenisiä eikä teratogeenisiä vaikutuksia.

Rosuvastatiiniin liittyvät

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisillä annoksilla esiin tulleita

haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset pitkäkestoisen altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Lisääntymistoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenivät, poikasten paino laski ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa (tyyppi 200 LM)
mikrokiteinen selluloosa (tyyppi 112)
krosopovidoni (tyyppi A)
vedetön kolloidinen piioksidi
magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

- Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit
- Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit
- Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 3350
talkki
punainen rautaoksidi (E172)
musta rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)

- Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 3350
talkki
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (OPA/Alu/PVC/Alu): 10, 20, 30, 60, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 34683 (10 mg/4 mg/1,25 mg)

MTnr 34684 (20 mg/4 mg/1,25 mg)

MTnr 34685 (10 mg/8 mg/2,5 mg)

MTnr 34686 (20 mg/8 mg/2,5 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.3.2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.8.2020