

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

Vaaleanpunaruskea, 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 heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia), sekamuotoinen dyslipidemia (tyyppi IIb), tai homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Kiinteäannoksinen 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 kiinteän yhdistelmävalmisteen minkä tahansa vaikuttavan aineen annosta täytyy muuttaa mistä tahansa syystä (esim. vastikään diagnosoitu liittämissairaus, 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 verenpainevaste.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoito on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla. Roxiper on vasta-aiheinen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-60 ml/min) sairastaville potilaille annoksilla 10 mg/8 mg/2,5 mg ja 20 mg/8 mg/2,5 mg. 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). Hoidon on syytä käsittää 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.

Systeminen altistus rosuvastatiinille ei suurentunut potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat enintään 7. Systemisen altistuksen havaittiin kuitenkin suurentuneen potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2.). Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä 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 rhabdomyolyyssi) 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 ritonaviriin yhdistelmät atatsanaviiriin, lopinaviiriin ja/tai tipranaviiriin 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
- Samanaikainen sofosbuviriin, velpatasviriin ja voksilapreviiriin yhdistelmä-lääkitys (katso kohta 4.5)
- Potilaat, joilla on samanaikainen siklosporini-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 (ks. kohta 4.4)
- 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 yhdistelmävalmisteen 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

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 $< 30 \text{ ml/min}$)
- Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $30\text{--}60 \text{ ml/min}$) Roxiper-annoksilla $10 \text{ mg/8 mg/2,5 mg}$ ja $20 \text{ mg/8 mg/2,5 mg}$

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

- Dialyysipotilaille
- Potilaille, joilla on hoitamaton sydämen dekompensointi.

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 prokaiinamidilla saavilla sekä minkä tahansa näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmän ilmetessä erityisesti, jos potilaalla on aiemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Osalle potilaista on kehittynyt vakavia infektioita, 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 bilateraalaisesti 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, ääninelinten 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, ääninelinten tai kurkunpään turvotukseen liittyy ilmäteiden tukkeutumisen riski, ensiavun antaminen on aloitettava välittömästi. Se saattaa sisältää ihonalaisen adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml: 0,3 ml-0,5 ml) annon ja/tai ilmäteiden auki pysymisen varmistavat toimenpiteet.

ACE:n estäjien aiheuttamaa angioedeemaa esiintyy enemmän mustaihosisilla 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 erotusdiagnosiin.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriiliannoksen

ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopriilhoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilii ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin), mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) 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 gliptiinien (esim. linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Yksittäisiä pitkittyneitä, henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka käyttivät ACE:n estäjiä pistäismyrkköjen (mehiläiset, ampiaiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa siedätyshoitoa saavia potilaita ja käyttöä on vältettävä, jos potilas saa siedätyshoitoa pistäismyrkyille. 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 kehittyä harvoin hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita dekstraanisulfaatilla 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 potilailta, 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-angiotensiinialdosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Hypokalemia

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuiisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolyyssia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. Hypokalemian (< 3,4 mmol/l) kehittyminen tulee estää riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, joita ovat esimerkiksi vanhukset, 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 digitaalisvalmisteiden 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.

Seerumin pienen magnesiumpitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumpitoisuutta korjata.

Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisävalmisteet tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisävalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden 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 dekompenzaatio, 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 lääkeaineet, 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).

Plasman magnesiumipitoisuus

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

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, auringonvalolle 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 hypertensiotilaalla 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 kliinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti. Tällöin plasman elektrolyyttejä on seurattava säännöllisesti.

Jos verenpaineen lasku on voimakasta, fysiologisen suolaliuksen 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 elektrolyyttivajastapauksissa 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 lääkeannoksella 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 estäjä on annettava varoen potilaille, joilla vasemman kammion ulosvirtaus on heikentynyt.

Yskä

Yskän esiintymistä on ilmoitettu ACE:n estäjähoidon aikana. Yskä on tyypillisesti kuivaa, sitkeää ja häviää lääkityksen lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttama yskä on huomioitava tehtäessä yskän erotusdiagnosia. 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

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian, joka voi edetä maksakoomaksi. Tällaisessa tilanteessa diureetin käyttö tulee lopettaa heti.

Plasman natrium

Natriumpitoisuus tulee mitata ennen indapamidihoidon aloittamista ja sitä tulee seurata hoidon aikana säännöllisesti. Kaikenlainen diureesihoito saattaa aiheuttaa hyponatremiaa, toisinaan hyvin vakavin seurauksin. 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 kaliumipitoisuutta 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 kalsiumipitoisuuden 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 estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

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 hoitosuosituksen 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 beetasalpaajahoitoa 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 verenpainetautiä 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 rabdomyolyysia, 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.

Kreatiinkinaasin (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 ($> 5 \times$ viitealueen yläraja), tulisi arvo tarkistaa 5-7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-taso on tarkistettunakin yli $5 \times$ viitealueen ylärajan.

Ennen rosuvastatiinihoitoa

Kuten muitakin HMG-CoA reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa rosuvastatiinia potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyysille 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 ($> 5 \times$ 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 ($> 5 \times$ viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin $\leq 5 \times$ 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 kohonneet seerumin kreatiinkinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun 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, proteaasinstäjäjen 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 potilailla, 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 rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. 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).

Vaikeat ihoreaktiot

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja lääkkeen aiheuttamaa yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Roxiper-lääkkeen käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Jos potilaalle on kehittynyt Roxiper-lääkkeen käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai DRESS, hoitoa perindopriili/indapamidi/rosuvastatiini-lääkkeellä ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

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. Perindopriilin 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) (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo > 3 g/vrk): Kun ACE:n estäjiä annetaan samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävien annosten, COX-2-estäjien ja ei-selektiivisten NSAID:ien) 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).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). 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 sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, vildagliptiinin) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Vaikka kaliumpitoisuus seerumissa pysyy tavallisesti normaaliarvoissa, voi joillakin potilailla esiintyä hyperkalemiaa Roxiper-hoidon aikana. Jotkut lääkkeet tai lääkeluokat saattavat lisätä hyperkalemian esiintyvyyttä: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immuniteettia lamaavat lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja kotrimoksatsoli (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), sillä trimetopriimin tiedetään vaikuttavan amiloridin tavoin kaliumia säästävänä diureettina. Näiden lääkkeiden yhdistelmä lisää hyperkalemian riskiä. Näin ollen Roxiper-valmisteen käyttöä yhdistelmänä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, näiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3):

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.

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, synkopen, 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), kalium(suola): Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkalemiaa aiheuttavat vaikutukset). Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on kuitenkin aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, katso kohta "Yhteiskäyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta".

Yhteiskäyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

Diabeteslääkkeet (insuliini, suun kautta otettavat hypoglykeemiset lääkkeet (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 estäjähoito 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-/volyymivajeen, 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.

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 (ks. kohta 4.4).

Anesteetit: ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4).

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.

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

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 takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten mm. luokkaan IA kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi), luokkaan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretyliini, sotaloli), joidenkin neuroleptien fentiatsiinin (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini), bentsamidien (esim. amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butyrofenonien (esim. droperidoli, haloperidoli), muiden neuroleptien (esim. 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 (systeemisesti 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.

Digitalisvalmisteet: Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaliksen toksisille vaikutuksille. Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

Allopurinoli: Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille.

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni): Vaikka järkevät yhdistelmät ovatkin hyödyllisiä joillekin potilaille, hypokaleemiaa tai hyperkaleemiaa (erityisesti munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla) voi silti ilmetä. Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja arvioitava hoitoa tarvittaessa uudestaan.

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 soluuton 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 vapaaehtoisiin 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 välittämää 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).

Tikagrelori: Tikagrelori saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin poistumiseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Tarkkaa mekanismia ei tunneta. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö on kuitenkin johtanut munuaistoiminnan heikkenemiseen, kreatiinikinaasiarvon suurenemiseen ja rbdomyolyysiin.

Rosuvastatiiniannoksen muuttamista edellyttävät yhteisvaikutukset (ks. myös taulukko 1): Kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, 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 rosuvastatiinialtistus 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).

Jos lääkevalmisteen havaitaan suurentavan rosuvastatiinin AUC-arvon alle kaksinkertaiseksi, aloitusannosta ei tarvitse pienentää, mutta jos rosuvastatiiniannos suurennetaan yli 20 mg:aan, on noudatettava varovaisuutta.

Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; ale ne vassa järjestyksessä) julkaisuista kliinisistä tutkimuksista

Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneneminen vähintään kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg) +	10 mg, kerta-annos	7,4-kertainen ↑

Voksilapreviiri (100 mg) kerran päivässä, 15 päivän ajan		
Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk - 200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta	10 mg 1 x /vrk, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Darolutamidi 600 mg, kahdesti päivässä, 5 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	5,2-kertainen ↑
Regorafeniibi 160 mg, kerran päivässä, 14 päivän ajan	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 ↑
Velpatasviiri 100 mg, kerran päivässä	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg/paritapreviiri 150 mg/ ritonaviiri 100 mg kerran päivässä/ dasabuviiri 400 mg kahdesti päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg/elbasviiri 50 mg kerran päivässä, 11 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg/pibrentasviiri 120 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	5 mg kerran päivässä, 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 latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑

Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneneminen alle kaksinkertaiseksi

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
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 kerran päivässä, 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 ↑**

Rosuvastatiinin AUC-arvon pieneminen

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
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 "↑", pieneminen "↓".

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

AUC = käyrän alla oleva pinta-ala

Seuraavilla lääkevalmisteilla tai yhdistelmillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta rosuvastatiinin AUC-suhteeseen, kun niitä annettiin samanaikaisesti: Aleglitatsaari 0,3 mg 7 vuorokauden ajan, fenofibraatti 67 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, flukonatsoli 200 mg kerran

vuorokaudessa 11 päivän ajan, fosamprenaviiri 700 mg ja ritonaviiri 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 8 päivän ajan, ketokonatsoli 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, rifampisiini 450 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan, silymariini 140 mg kolme kertaa vuorokaudessa 5 päivän ajan.

Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

K-vitamiinin estäjät: Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (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 etinyyliestradiolin 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 rabdomyolyysi) 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. Rabdomyolyysia (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.

Pediatriset potilaat

Interaktioiden määrää pediatrisilla 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 aikanakin 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 luutuminen 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-reduktaasientsyymien inhibition 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 keskosenä 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. Indapamidia ei suositella 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 yhdistelmähoidossa 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

Yleisimmin 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, lihasspasmit ja heikkous.
- indapamidiin liittyvät: hypokalemia, 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 esiintyvyyden 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>	Yliherkkyysoireet (pääasiassa ihoon liittyvät reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin)	-	Yleinen	Harvinainen
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus ¹	-	-	Yleinen
	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinainen	-	-
	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*	-	-

<i>Aineenvaihdun ta ja ravitseemus</i>	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon loputtua (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	-	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	Melko harvinainen	-
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinainen	-
	Hypokalemia(ks. kohta 4.4)	-	Yleinen	-
	Hypokloremia	-	Harvinainen	-
	Hypomagnesemia	-	Harvinainen	-
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Mielialan muutokset	Melko harvinainen	-	-
	Unihäiriö	Melko harvinainen	-	Tuntematon
	Sekavuus	Hyvin harvinainen	-	-
	Masennus	Melko harvinainen	-	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 alenemisestä (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*	-	-
	Punastelu	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>Ruoansulatuselimistö</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	-	-
	Valoherkkyysreaktio	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
	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	-	-	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihasspasmit	Yleinen	Tuntematon	-
	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	-	Tuntematon	Harvinainen
	Lihasteikkous	-	Tuntematon	-
	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	-	-	Harvinainen
	Lihaksen repeämä	-	-	Harvinainen
	Jänteiden ongelmat, johon voi joskus liittyä jänteen repeämä	-	-	Tuntematon
	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia	-	-	Tuntematon
	<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	-
Akuutti munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	Hyvin harvinainen	-
Anuria/Oliguria		Harvinainen	-	-
Hematuria		-	-	Hyvin harvinainen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Erektiohäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-
	Gynekomastia	-	-	Hyvin harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Heikkous	Yleinen	-	Yleinen
	Rintakipu	Melko harvinainen*	-	-
	Huonovointisuus	Melko harvinainen*	-	-
	Ääreisturvotus	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 suureneminen	Harvinainen	Tuntematon	harvinainen
	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 haittatapahtumat, 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).

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

Lisätieto rosuvastatiiniin liittyen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä 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. Vastaava 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 haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- seksuaalinen toimintahäiriö
- poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat

Kreatiini-kinaasiarvojen 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.

Lisätieto indapamidiin liittyen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu vaiheiden II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

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 (hypovolemian johdosta). 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 makuulleensä pääpuoli muuta kehoa alempana. Lisäksi hänelle on annettava isotonista natriumkloridiliuosta laskimonsisäisenä infuusiona tai muuta nesteytyshoitoa. Maksan toimintaa ja kreatiini-kinaasiarvoja 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, lipidejä muuntavat lääkeaineet, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BX13.

Roxiper on perindopriilin *tert*-butyyliamiinisuolan (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 sydäniindeksi-arvo 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-metyylliglutaryylikoentsyymi 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 verenpainetautia 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-ilmioita. Perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto sai kliinisissä tutkimuksissa aikaan verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka oli suurempi kuin vaikuttavia aineita 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 verenpainevasteen 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 takyfylaksiaa ilmene.

Lääkehoidon keskeyttämiseen ei liity verenpaineen rebound-ilmioita.

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 tyyppi 2 diabetes johon liittyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppi 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.

Indipamidin 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 verenpainetautia 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 3). 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-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435 heterotsygoottista perinnöllistä 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 perinnöllistä 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 suoritettua *post hoc* -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteytys oli > 20 % (1558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätetapahtuma merkitsevästi ($p = 0,028$) 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 merkitsevästi ($p = 0,0003$) 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 Farmakokineetiikka

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 heterotsygoottista 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 farmakokinetikassa ei ole kliinisesti merkittäviä 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 vapaaehtoiisiin 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 suurensivat. 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 -genotyyppisiin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiininaomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä rosuvastatiiniannosta.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisiä parametrejä 10–17-vuotiailla heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole täysin karakterisoitu. Pieni farmakokineettinen tutkimus rosuvastatiinilla (tabletteina annettuna) 18 pediatriisella potilaalla osoitti altistuksen pediatriisilla potilailla olevan verrattavissa aikuispotilaiden altistukseen. Lisäksi tulokset osoittavat, ettei suurta poikkeamaa annossuhteesta ole odotettavissa.

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 tai karsinogeenisiä vaikutuksia. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa ei todettu alkiotoksisuutta, teratogeenisuutta eikä hedelmällisyyden heikkenemistä.

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)

Krospovidoni (tyyppi A)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

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

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

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

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

11.07.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter
Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter
Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter
Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 4 mg perindopril *tert*-butylamin och 1,25 mg indapamid.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 4 mg perindopril *tert*-butylamin och 1,25 mg indapamid.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 8 mg perindopril *tert*-butylamin och 2,5 mg indapamid.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 8 mg perindopril *tert*-butylamin och 2,5 mg indapamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

filmdragerad tablett

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter

Rödbruna, runda, aningen bikonvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter, märkta med PIR1 på ena sidan av tablett. Diameter: cirka 7,5 mm (storlek för stans).

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter

Rosaktiga, runda, aningen bikonvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter, märkta med PIR2 på ena sidan av tablett. Diameter: cirka 10 mm (storlek för stans).

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

Ljusrosa, runda, aningen bikonvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter, märkta med PIR3 på ena sidan av tablett. Diameter: cirka 10 mm (storlek för stans).

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

Svagt rosabruna, runda, aningen bikonvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter, märkta med PIR4 på ena sidan av tablett. Diameter: cirka 10 mm (storlek för stans).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Roxiper är indicerat som en substitutionsterapi hos vuxna patienter vilka är adekvat kontrollerade med rosuvastatin, perindopril och indapamid, taget samtidigt vid samma dos som för kombinationen vid behandling av hypertoni och ett av följande samtidiga tillstånd: primär hyperkolesterolemi (typ IIa, inkluderande heterozygot familjär hyperkolesterolemi), kombinerad hyperlipidemi (typ IIb) eller homozygot familjär hyperkolesterolemi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Roxiper är en tablett en gång dagligen, helst ska tablett tas på morgonen och före en måltid.

Den fasta doskombinationen är inte lämplig för initial behandling.

Innan patienter påbörjar behandling med Roxiper ska de vara kontrollerade på stabila doser av de enskilda komponenterna som tas samtidigt. Dosen av Roxiper ska vara baserad på doserna av de enskilda komponenterna i kombinationen vid tidpunkten för byte.

Om ändring av dosering krävs för någon av de aktiva substanserna i den fasta kombinationen på grund av någon anledning (t.ex. nydiagnostiserad sjukdom, ändring av patientens tillstånd eller på grund av läkemedelsinteraktion), bör de enskilda komponenterna användas igen för att bestämma dosering.

Äldre

Äldre kan behandlas efter övervägande njurfunktion och blodtrycksrespons.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) är behandling kontraindicerat. Roxiper är kontraindicerat hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) vid doser på 10 mg/8 mg/2,5 mg och 20 mg/8 mg/2,5 mg. Roxiper är inte lämpligt för patienter med kreatininclearance < 60 ml/min. Hos dessa patienter rekommenderas en individuell dositering med de enskilda komponenterna (se avsnitt 4.4).

Vanlig medicinsk uppföljning kommer att inkludera frekvent övervakning av kreatinin- och kaliumnivåer.

Nedsatt leverfunktion

Vid gravt nedsatt leverfunktion är behandling kontraindicerad. Roxiper är kontraindicerad hos patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

Det förekom ingen ökning av systemisk exponering av rosuvastatin för personer med Child-Pugh score 7 eller lägre. Ökad systemisk exponering har dock setts hos personer med Child-Pugh score 8 och 9 (se avsnitt 5.2). Hos dessa patienter bör en bedömning av njurfunktionen övervägas (se avsnitt 4.4). Det finns ingen erfarenhet från personer med Child-Pugh score över 9.

Etnicitet

Ökad systemisk exponering av rosuvastatin hos asiatiska individer har påvisats (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Genetiska polymorfismer

Specifika typer av genetiska polymorfismer är kända som kan leda till ökad exponering för rosuvastatin (se avsnitt 5.2). För patienter som är kända för att ha sådana specifika typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

Samtidig behandling

Rosuvastatin är ett substrat för olika transportproteiner (t.ex. OATP1B1 och BCRP). Risken för myopati (inklusive rabdomyolys) ökar när rosuvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av rosuvastatin på grund av interaktioner med dessa transportproteiner (t.ex. ciklosporin och vissa proteashämmare inklusive kombinationer av ritonavir med atazanavir, lopinavir och/eller tipranavir; se avsnitt 4.4 och 4.5). När det är möjligt bör alternativa läkemedel övervägas och, om det behövs, bör ett tillfälligt avbrott i behandlingen med rosuvastatin övervägas. I situationer där samtidig administrering av dessa läkemedel med rosuvastatin är oundviklig, bör nyttan och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av rosuvastatin noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Roxiper ska inte användas av barn och ungdomar då effekten och toleransen av Roxiper inte har fastställts hos barn och ungdomar.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Relaterat till rosuvastatinkomponenten:

- Överkänslighet mot rosuvastatin.
- Aktiv leversjukdom inklusive oförklarade, kvarstående förhöjda aminotransferaser och vid någon ökning av aminotransferaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Patienter med myopati.
- Samtidig behandling med kombinationen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).
- Patienter som får samtidig ciklosporinbehandling.
- Graviditet och amning och kvinnor i fertil ålder som inte använder lämpliga preventivmedel.

Relaterat till perindoprilkomponenten:

- Överkänslighet mot perindopril eller mot någon annan ACE-hämmare.
- Historik av angioödem (Quinckes ödem) i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Roxiper med läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan-behandling. Roxiper ska inte initieras tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).

Relaterat till indapamidkomponenten:

- Överkänslighet mot indapamid eller mot någon annan sulfonamid.
- Hepatisk encefalopati.
- Gravid nedsatt leverfunktion.
- Hypokalemi.

Relaterat till Roxiper:

Alla kontraindikationer relaterade till varje monokomponent, som anges ovan, gäller även för den fasta kombinationen av Roxiper.

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$).

- Måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) med Roxiper doser på 10 mg/8 mg/2,5 mg och 20 mg/8 mg/2,5 mg.

På grund av otrillräcklig terapeutisk erfarenhet bör Roxiper tabletter ej användas till:

- Dialyspatienter.
- Patienter med obehandlad hjärtdekompensation.

4.4 Varningar och försiktighet

Litium

Samtidig användning av litium och kombinationen av perindopril och indapamid rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det finns tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter, rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber) (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Renovaskulär hypertoni

Risken för hypotoni och njurinsufficiens ökar när ACE-hämmare används för att behandla patienter med bilateral njurartärstenos eller med njurartärstenos i en enda fungerande njure (se avsnitt 4.3). Diuretika kan förvärra situationen. Nedsatt njurfunktion med endast milda förändringar i serumkreatinin kan också förekomma hos patienter med ensidig njurartärstenos.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall bör behandling med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symtomen helt försvunnit innan patienten skrivs ut. I de fall där svullnad har varit begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistaminer har dock varit till nytta för lindring av symtomen.

Angioödem associerat med larynxödem kan vara livshotande. När tungan, glottis eller larynx är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinslösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta.

Patienter med en anamnes av angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare kan ha en ökad risk för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärter (med eller utan illamående eller kräkningar); i vissa fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-esterasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi eller ultraljud av buken eller vid kirurgi, och symtomen gick tillbaka när behandlingen med ACE-hämmare avslutades. Intestinalt angioödem bör inkluderas i differentialdiagnosen på patienter med ACE-hämmare som har buksmärter.

Samtidig behandling med ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av perindopril. Behandling med perindopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering

Itällande livshotande anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som genomgår desensibiliseringsbehandling med hymenoptera (geting, bi) -gift vid samtidig användning av ACE-hämmare. ACE-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter som genomgår desensibilisering och bör undvikas vid desensibilisering med gift. Dessa reaktioner kan dock undvikas genom att tillfälligt avbryta behandlingen med ACE-hämmare i minst 24 timmar före behandlingen för de patienter som behöver både ACE-hämmare och desensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran (t.ex., AN 69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör användning av en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel övervägas.

Primär aldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom att hämma renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

Hypokalemi

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika medför en signifikant risk för kaliumbrist med hypokalemi. Hypokalemi kan orsaka muskelsjukdomar. Fall av rabdomyolys har rapporterats, främst i samband med svår hypokalemi. Risken för sänkning av kaliumnivåerna (< 3,4 mmol/l) bör förhindras hos vissa högriskpopulationer, såsom äldre och/eller undernärda patienter, oavsett om de tar flera läkemedel samtidigt eller inte, hos patienter med cirrhos med ödem och ascites, hos patienter med kranskärtsjukdom och hos patienter med hjärtsvikt. I dessa fall ökar hypokalemi hjärttoxiciteten av hjärtglykosider och ökar risken för arytmier.

Samtidig användning av perindopril och indapamid förhindrar inte uppkomsten av hypokalemi, speciellt inte hos diabetiker eller patienter med nedsatt njurfunktion. Liksom för alla antihypertensiva medel i kombination med ett diuretikum bör plasmakaliumnivåerna övervakas regelbundet.

Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.

Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Kombinationen av perindopril och kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar de med nedsatt njurfunktion, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller de patienter med intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol), och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare, acetylsalicylsyra > 3 g/dag, COX-2 hämmare och icke selektiva NSAIDs, immunsuppressiva medel såsom ciklosporin eller takrolimus. Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, i vissa fall fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensin-receptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Plasmamagnesium

Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Nedsatt njurfunktion

Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är behandling kontraindicerad. Roxiper är inte lämpligt för patienter med kreatininclearance < 60 ml/min. Hos dessa patienter rekommenderas en individuell dositering med monokomponenterna (se avsnitt 4.2).

Hos vissa hypertensiva patienter utan existerande uppenbar njurskada och för vilka njurbloodprov indikerar njurinsufficiens, ska behandlingen avbrytas och eventuellt återupptas med antingen en låg dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Hos dessa patienter kommer rutinmässig uppföljning att inkludera övervakning av kalium och kreatinin: efter två veckors behandling och därefter varannan månad under stabiliseringsperioden. Njursvikt har rapporterats främst hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursvikt inklusive njurartärstenos.

Användning av detta läkemedel rekommenderas vanligtvis inte om patienten har bilateral njurartärstenos eller bara en fungerande njure.

Hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framförallt 40 mg, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinurin har huvudsakligen varit tubulär och övergående eller intermittent och inte prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8)

Njurfunktion och diuretika

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika är bara fullt effektiva när njurfunktion är normal eller endast något försämrad (kreatininnivåer lägre än cirka 25 mg/l, dvs. 220 µmol/l hos en vuxen).

Hos äldre ska värdet av plasmakreatininnivåerna justeras efter patientens ålder, vikt och kön enligt Cockcroft-formeln:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{ålder}) \times \text{kroppsvikt} / 0,814 \times \text{plasmakreatinin}$$

med: ålder uttryckt i år,
kroppsvikt i kg,
plasmakreatinin i mikromol/l.

Denna formel är lämplig för äldre män och bör anpassas för kvinnor genom att multiplicera resultatet med 0,85.

I början av behandlingen kan diuretikum orsaka hypovolemi till följd av förlust av vätska och natrium. Detta orsakar en minskning av glomerulär filtration vilket kan leda till en ökning av blodurea och kreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen negativ inverkan hos patienter med normal njurfunktion, men kan dock försämra befintlig njurfunktionsnedsättning.

Hypotoni och vätske- och elektrolytförlust

Risk för plötslig hypotoni föreligger vid redan existerande natriumbrist (särskilt hos patienter med njurartärstenos). Systematisk övervakning bör därför utföras vid kliniska tecken på vätske- och elektrolytförlust, vilka kan uppkomma vid episoder av frekvent diarré eller kräkningar. Hos dessa patienter bör det ske regelbundna kontroller av plasmaelektrolyter.

Vid kraftigt blodtrycksfall kan intravenös infusion av fysiologisk saltlösning vara nödvändig. Tillfälliga blodtrycksfall är inte ett hinder för fortsatt behandling. När blodvolym och blodtryck är på en tillfredsställande nivå igen kan behandlingen startas om med antingen en lägre dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Risk för arteriell hypotoni och/eller njurinsufficiens (i fall av hjärtsvikt, vid vatten- och elektrolytbrist, etc.)

Stark stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har särskilt observerats vid allvarlig salt- och vätskebrist (strikt natriumdiet eller långvarig behandling med diuretikum) hos patienter med initialt lågt blodtryck eller som tidigare haft njurartärstenos, hjärtsvikt eller levercirrhos med ödem och ascites.

Blockeringen av detta system med en ACE-hämmare kan därför orsaka, särskilt vid tidpunkten för den första administreringen och under de första två veckorna under behandling, ett plötsligt blodtrycksfall och/eller en ökning av kreatinin i plasma vilket tyder på funktionellt nedsatt njurfunktion. I sällsynta fall kan detta inträffa akut, och med en varierande tid till debut.

I dessa fall bör behandlingen initieras med en lägre dos och ökas succesivt.

Renovaskulär hypertoni

Behandlingen av renovaskulär hypertoni är revaskulering. ACE-hämmare kan dock vara fördelaktiga hos patienter med renovaskulär hypertoni som väntar på korrigerande operation eller när en sådan operation inte är möjlig.

Vid känd eller misstänkt njurartärstenos är behandling med perindopril/indapamid inte lämplig eftersom behandlingen bör inledas på sjukhus.

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

ACE-hämmare bör ges med försiktighet till patienter med utflödeshinder från vänster kammare.

Hosta

Torrhosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är ihållande och upphör efter det att behandlingen avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som tänkbar differentialdiagnos vid hosta. Om behandling med ACE-hämmare fortfarande är önskvärd kan fortsatt behandling övervägas.

Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig genom dyspné, icke-produktiv hosta och försämring av allmänt hälsotillstånd (trötthet, viktnedgång och feber). Om det misstänks att en patient utvecklat interstitiell lungsjukdom, ska statinbehandlingen avbrytas.

Nedsatt leverfunktion

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och (ibland) leder till döden. Mekanismen för detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer ska avbryta behandling med ACE-hämmare och få lämplig medicinskt uppföljning (se avsnitt 4.8).

Hepatisk encefalopati

Vid nedsatt leverfunktion, särskilt vid elektrolytobalans, kan tiaziddiuretika och tiazid-liknande diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan utvecklas till leverkoma. Behandling med diuretika bör avbrytas omedelbart om detta inträffar.

Natriumnivåer

Dessa bör kontrolleras innan behandling med indapamid påbörjas och med jämna mellanrum därefter. All diuretikabehandling kan orsaka hyponatremi, ibland med mycket allvarliga konsekvenser. Minskning av natriumnivåer kan initialt vara asymtomatiska och regelbundna provtagningar är därför essentiellt. Blodprov bör utföras oftare hos äldre och hos patienter med cirros (se avsnitt 4.8 och 4.9). Hyponatremi och hypovolemi kan orsaka uttorkning och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan orsaka sekundär kompenserande metabolisk alkalos: förekomsten och graden av denna effekt är liten.

QT-förlängning

Patienter med förlängt QT-intervall är en riskgrupp, oavsett vad ursprunget är (medfött eller iatrogen). Hypokalemi, precis som bradykardi, främjar uppkomsten av allvarliga arytmier, särskilt torsades de pointes, som kan vara dödlig.

I alla dessa fall är mer frekventa mätningar av kaliumnivåerna nödvändiga. Den första mätningen av plasmakaliumnivåerna bör utföras under den första veckan efter behandlingsstart.

Om låga kaliumnivåer upptäcks krävs korrigerings.

Kalciumnivåer

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en mild och övergående ökning av plasmakalciumnivåerna. Markant ökade plasmanivåer av kalcium kan vara relaterade till odiagnostiserad hyperparatyroidism. I sådana fall bör behandlingen avbrytas innan bisköldkörtelfunktionen undersöks.

Urinsyra

Patienter med hyperurikemi kan ha ökad risk för giktattacker.

Äldre

Njurfunktion och kaliumnivåer bör utvärderas innan behandling påbörjas. Initialdosen justeras därefter utifrån blodtryckssvaret, särskilt i fall av salt-och vätskebrist för att undvika plötslig hypotoni.

Patienter med känd ateroskleros

Risken för hypotoni finns för alla patienter, men särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebral cirkulationsinsufficiens. I detta fall bör behandlingen med perindopril initieras med en låg dos.

Diabetespatienter

Behandling av patienter med insulinberoende diabetes mellitus (spontan tendens till ökade nivåer av kalium) bör inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och bör därför inte vara ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande nationella riktlinjer.

I JUPITER-studien var den rapporterade frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % för rosuvastatin och 2,3 % för placebo, främst hos patienter med fasteglukos på 5,6 till 6,9 mmol/l.

Blodsocker

Övervakning av blodglukos är viktigt hos diabetespatienter, särskilt om kaliumnivåerna är låga.

Hjärtsvikt/svår hjärtsvikt

Hos patienter med svår hjärtinsufficiens (grad IV) eller insulinberoende diabetes mellitus (spontan tendens till ökade kaliumnivåer), bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Behandling med betablockerare hos patienter med kranskärslsvikt bör inte avbrytas. ACE-hämmaren ska då läggas till betablockeraren.

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare kan perindopril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarthyade patienter än hos icke svarthyade patienter. Detta kan bero på en högre prevalens hypertension med låga reninnivåer i den svarthyade hypertensiva patientgruppen.

Farmakokinetikstudier visar en ökad exponering för rosuvastatin hos asiater jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Kirurgi/anestesi

ACE-hämmare kan orsaka hypotoni under anestesi, särskilt när bedövningsmedlet som ges är ett medel som kan orsaka blodtrycksfall.

Det rekommenderas därför att behandling med långverkande ACE-hämmare som perindopril bör avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet.

Idrottsutövare

Idrottsutövare bör vara medvetna om att detta läkemedel innehåller den aktiva substansen indapamid som kan ge positivt utslag i dopningstester.

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar snabbt försämrad synskärpa eller ögonsmärta som vanligen inträffar inom timmar till veckor efter medicineringen inletts. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling behöver övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom är tidigare allergi mot sulfonamider eller penicillin.

Skelettmuskeleffekter

Påverkan på skelettmuskler, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys, har rapporterats för patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg. Våldigt sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats vid användning av ezetimib i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare. En farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas (se avsnitt 4.5) och försiktighet bör iaktas vid samtidig användning. Som för övriga HMG-CoA-reduktashämmare är

rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys i samband med användning av rosuvastatin efter lansering högre vid dosering med 40 mg.

Mätning av kreatinkinas

Mätning av kreatinkinas (CK) bör inte utföras efter ansträngande träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka bedömning av resultatet. Om CK är markant förhöjt vid baslinjen (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) bör ett nytt prov tas inom 5-7 dagar. Om detta prov bekräftar ett CK värde på > 5 gånger övre gränsen för normalvärdet bör behandling inte påbörjas.

Innan behandling med rosuvastatin

Rosuvastatin liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare bör förskrivas med försiktighet till patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys, såsom:

- nedsatt njurfunktion;
- hypotyreos;
- tidigare muskelsjukdom eller ärftlighet för sådan sjukdom;
- tidigare muskelsymtom vid behandling med annan HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat;
- alkoholmissbruk;
- ålder > 70 år;
- situationer där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2);
- samtidig användning av fibrater.

För dessa patienter ska en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om CK är markant förhöjt vid baslinjen (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Patienten ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelvärk, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om den är associerad med sjukdomskänsla eller feber. CK-värdet bör mätas hos dessa patienter. Behandling bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet ≤ 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala, kan behandling med lägsta dos av rosuvastatin eller annan HMG-CoA-reduktashämmare övervägas under noggrann uppföljning. Rutinkontroll av CK-värden är inte befogat för asymtomatiska patienter. Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om en immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, inklusive rosuvastatin. IMNM karakteriseras kliniskt av proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, vilket kvarstår trots utsättning av statinbehandling.

I kliniska studier har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det mindre antal patienter som samtidigt behandlats med rosuvastatin och andra läkemedel. En ökad incidens av myosit och myopati har dock setts hos patienter som erhållit andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrinsyraderivat, inklusive gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyra, azol-antimykotika, proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar risken för myopati när det ges samtidigt med vissa HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av rosuvastatin och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med ytterligare förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av rosuvastatin med fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken med sådana kombinationer. Doserna 30 mg och 40 mg rosuvastatin är kontraindicerad vid samtidig användning av fibrater (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rosuvastatin ska inte användas till patienter med allvarliga akuta tillstånd som medför ökad risk för myopati eller av patienter predisponerade för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotoni, större operation, trauma, allvarlig metabolisk-, endokrin- eller elektrolyttrubbning eller vid risk för okontrollerade krampanfall).

Roxiper får inte administreras tillsammans med systemiska beredningar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses vara nödvändig, ska statinbehandling avbrytas under hela behandlingen med

fusidinsyra. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienter ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de upplever symtom på muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av Roxiper och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast ske under noggrann medicinsk övervakning.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Proteashämmare

Ökad systemisk exponering för rosuvastatin har observerats hos patienter som fått rosuvastatin samtidigt som olika proteashämmare i kombination med ritonavir. Såväl fördelen med lipidsänkning genom användning av rosuvastatin hos HIV-patienter som får proteashämmare, som potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin, bör övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av rosuvastatindoser hos patienter som behandlas med proteashämmare. Samtidig användning av proteashämmare rekommenderas inte, såvida inte dosen av rosuvastatin justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med rosuvastatin. Vid receptets utskrivning bör patienterna informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på denna reaktion uppträder bör Roxiper avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS eller DRESS med användning av Roxiper, får behandling med perindopril/indapamid/rosuvastatin inte startas hos denna patient.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Relaterat till perindopril och indapamid

Samtidig användning rekommenderas ej:

Litium: Reversibla ökning av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Användning av perindopril i kombination med indapamid med litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig, ska serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

Baklofen: Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och njurfunktionen och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (inklusive acetylsalicylsyra > 3g/dag): När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan

leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och en övervägan bör göras om att övervaka njurfunktionen efter inledande av samtidig behandling, och periodvis därefter.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet:

Imipraminliknande antidepressiva medel (tricykliska medel), neuroleptika: Förstärkning av den blodtrycksänkande effekten och ökar risken för ortostatisk hypotension (additiv effekt).

Relaterat till perindopril

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av perindopril. Behandling med perindopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som inducerar hyperkalemi

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med Roxiper. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalter, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi. Kombinationen av Roxiper och ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning ändå är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3):

Aliskiren: Hos patienter som lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (se avsnitt 4.4).

Extrakorporeala behandlingar: Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitrilmembran) och lågdensitetslipoprotein aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för allvarlig anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs, bör hänsyn tas till om en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp, ska användas.

Samtidig användning rekommenderas ej:

Aliskiren: Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare: I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotoni, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dubbelblockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck (se avsnitt 4.4).

Estramustin: Risken för biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem) är ökad.

Kaliumsparande diuretika (spironolakton, triamteren, separat eller i kombination), kalium (salt): Hyperkalemi (eventuellt dödlig), särskilt vid njursvikt (additiva effekter som orsakar hyperkalemi). Kombinationen av perindopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas inte. Om samtidig användning ändå är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium. För användning av spironolakton vid hjärtsvikt se avsnitt "Samtidig användning som kräver särskild försiktighet".

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel (har rapporterats med kaptopril och enalapril)): Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta visades vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Icke-kaliumsparande diuretika: Patienter som behandlas med diuretika, särskilt de som har volym- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftig blodtryckssänkning efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotensiva effekter kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom att volymen eller saltintaget ökas innan behandlingen inleds med låga doser av perindopril som gradvis ökas.

Vid arteriell hypertoni, när tidigare behandling med diuretika kan ha orsakat salt-/volymbrist, måste antingen diuretikumet avbrytas innan behandling med ACE-hämmare inleds, i vilket fall ett icke-kaliumsparande diuretikum därefter kan återinföras eller behandling med ACE-hämmaren inledas med en låg dos och ökas gradvis.

Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt, bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats.

I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton): Vid eplerenon- eller spironolaktondoserna mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare: Vid behandling av patienter med hjärtsvikt klass II–IV (NYHA) med en ejektionsfraktion < 40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi, eventuellt med dödlig utgång, särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs. Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och nedsatt njurfunktion kontrolleras. Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet:

Antihypertensiva medel och kärilvidgande medel: Samtidig användning av dessa medel kan öka den blodtryckssänkande effekten av perindopril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärilvidgande medel, kan ytterligare reducera blodtrycket.

Allopurinol, cytostatika eller immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid: Samtidig användning av dessa läkemedel med ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för leukopeni (se avsnitt 4.4).

Anestesimedel: ACE-hämmare kan förstärka den hypotensiva effekten av vissa anestesimedel (se avsnitt 4.4).

Guld: Nitritoida reaktioner (med symtom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumaurotiomat) och samtidig behandling med ACE-hämmare inklusive perindopril.

Sympatomimetika: Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Relaterat till indapamid

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

Läkemedel som kan inducera torsades de pointes: På grund av risken för hypokalemi bör indapamid användas med försiktighet vid kombination med läkemedel som kan inducera *torsades de pointes* såsom, men inte begränsat till: klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid); klass III antiarytmiska medel (t.ex. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); vissa antipsykotiska fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); bensamider (t.ex. amisulprid, sulprid, sultoprid, tiaprid); butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol); andra neuroleptika (t.ex. pimozid) och andra substanser såsom bepridil, cisaprid, diphemanil, IV erytromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacina, IV vinkamin, metadon, astemizol eller terfenadin. Förebyggande och korrigerande av låga kaliumnivåer vid behov: QT-övervakning.

Kaliumsänkande läkemedel (amfotericin B (intravenöst)), systemiska glukokortikoider och mineralkortikoider (systemisk administrering), tetrakosaktid, (tarmstimulerande medel): Ökad risk för låga kaliumnivåer (additiv effekt). Övervakning av kaliumnivåer och korrigerande vid behov; särskild hänsyn krävs vid behandling med hjärtglykosider. Icke stimulerande laxermedel bör användas.

Digitalis: Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis. Övervakning av plasmakalium, plasmamagnesium och EKG rekommenderas och vid behov ska behandlingen ändras.

Allopurinol: Samtidig behandling med indapamid kan öka förekomsten av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Samtidig behandling som kräver viss försiktighet:

Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolaktin, triamteren): Även om rationella kombinationer är användbara hos vissa patienter kan hypokalemi eller hyperkalemi (särskilt hos patienter med njursvikt eller diabetes) fortfarande förekomma. Plasmakalium och EKG bör övervakas och vid behov ska behandlingen ändras.

Metformin: Metformin inducerar laktacidosis på grund av möjlig funktionell njurinsufficiens är associerad med diuretika och i synnerhet med loopdiuretika. Metformin ska inte användas om plasmakreatininnivåerna överstiger 15 mg/l (135 mikromol/l) hos män och 12 mg/l (110 mikromol/l) hos kvinnor.

Kontrastmedia innehållande jod: I händelse av dehydrering inducerad av diuretika föreligger en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid användning av höga doser kontrastmedia innehållande jod. Patienten ska ges vätskebehandling innan den joderade föreningen administreras.

Kalcium (salter): Risk för ökade nivåer av serumkalcium på grund av minskad utsöndring av kalcium i urinen.

Ciklosporin, takrolimus: Risk för ökade kreatininnivåer utan förändring i cirkulerade nivåer av ciklosporin, även när det inte förekommer salt- eller vätskebrist.

Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk administrering): Minskad blodtryckssänkande effekt (salt- och vätskeretention på grund av kortikosteroider).

Relaterat till rosuvastatin

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på rosuvastatin

Hämmare av transportproteiner: Rosuvastatin är ett substrat för vissa transportproteiner inklusive OATP1B1, som är en transportör ansvarig för upptag i levern, och effluxtransportören BCRP. Samtidig administrering av rosuvastatin med läkemedel som är hämmare av dessa transportproteiner kan leda till ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5, tabell 1).

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med rosuvastatin och ciklosporin, sågs i genomsnitt en 7-faldig ökning av AUC för rosuvastatin jämfört med vad som observerats hos friska frivilliga (se tabell 1). Rosuvastatin är kontraindicerat hos patienter som samtidigt får ciklosporin (se avsnitt 4.3). Samtidig behandling påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Proteashämmare: Även om den exakta mekanismen för interaktionen är okänd, kan samtidig användning av proteashämmare starkt öka exponeringen av rosuvastatin (se tabell 1). I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga, visade till exempel samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och en kombinationsprodukt med två proteashämmare (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir), ungefär en 3-faldig och 7-faldig ökning av AUC respektive C_{\max} för rosuvastatin. Samtidig användning av rosuvastatin och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter noggrant övervägande av dosjusteringar av rosuvastatin baserade på förväntad ökad exponering för rosuvastatin (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5, tabell 1).

Gemfibrozil och andra lipidsänkande läkemedel: Samtidig användning av rosuvastatin och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av C_{\max} och AUC för rosuvastatin (se avsnitt 4.4). Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga farmakokinetiskt relevanta interaktioner med fenofibrat, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA reduktashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade vid samtidig användning av en fibrat (se avsnitt 4.4). Dessa patienter bör också börja med dosen 5 mg.

Ezetimib: Samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och 10 mg ezetimib resulterade i en 1,2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolemi (tabell 1). En farmakodynamisk interaktion mellan rosuvastatin och ezetimib, i form av biverkningar, kan dock inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Antacida: Samtidig användning av rosuvastatin och en antacid suspension innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid, resulterade i en minskning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 50 %. Denna effekt minskades när antacida gavs 2 timmar efter rosuvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte studerats.

Erytromycin: Samtidig administrering av rosuvastatin och erytromycin resulterade i en minskning av AUC med 20 % och av C_{\max} med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan vara orsakad av ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

Cytokrom P450: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer. Rosuvastatin har dessutom låg affinitet till dessa isoenzymer. Interaktioner på grund av cytokrom P450-baserad metabolism förväntas därför inte. Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats mellan rosuvastatin och flukonazol (hämmare av CYP2C9 och CYP3A4) eller ketokonazol (hämmare av CYP2A6 och CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor kan påverka den renala utsönderingen av rosuvastatin vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. Även om den exakta mekanismen inte är känd ledde samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin i vissa fall till nedsatt njurfunktion, förhöjd CPK-nivå och rabdomyolys.

Interaktioner som kräver dosjusteringar av rosuvastatin (se även tabell 1): När det är nödvändigt att administrera rosuvastatin tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, bör doserna av rosuvastatin justeras. Börja med en daglig dos på 5 mg av rosuvastatin om den förväntade ökningen i exponering (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den maximala dagliga dosen av rosuvastatin bör justeras så att den förväntade exponeringen för rosuvastatin troligen inte överstiger den vid en daglig dos på 40 mg av rosuvastatin som tas utan interagerande läkemedel, till exempel en dos på 20 mg av rosuvastatin tillsammans med gemfibrozil (1,9-faldig ökning), och en dos på 10 mg av rosuvastatin i kombination med atazanavir/ritonavir (3,1-faldig ökning).

Om ett läkemedel observeras öka AUC för rosuvastatin mindre än 2-faldigt, behöver startdosen inte sänkas men försiktighet bör iaktas om dosen av rosuvastatin höjs till över 20 mg.

Tabell 1. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för rosuvastatin (AUC; i fallande storleksordning) från publicerade kliniska prövningar

2-faldig eller mer än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin		
Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprecia (400 mg -100 mg -100 mg) + Voxilaprevir (100 mg en gång dagligen i 15 dagar)	10 mg, engångsdos	7,4-faldig ↑
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dagar	5 mg, engångsdos	5,2-faldig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg, engångsdos	3,8-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, engångsdos	3,1-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dagar	10 mg, engångsdos	2,3-faldig ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	5 mg OD, 7 dagar	2,2-faldig ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagar	20 mg OD, 7 dagar	2,1-faldig ↑
Klopidogrel 300 mg som laddningsdos, följt av 75 mg vid 24 timmar	20 mg, engångsdos	2-faldig ↑
Mindre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin		
Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin*
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	

Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagar	10 mg OD, 7 dagar	1,6-faldig ↑ 1,5-faldig ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ej tillgänglig	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dagar	10 mg OD, 14 dagar	1,2-faldig ↑**

Minskning av AUC för rosuvastatin

Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, engångsdos	47% ↓

*Data som anges som x-faldig förändring motsvarar ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och rosuvastatin ensamt. Data som anges som % förändring motsvarar % skillnad i förhållande till rosuvastatin ensamt.

Ökning anges som "↑", minskning som "↓".

**Flera interaktionsstudier har genomförts med olika doser av rosuvastatin, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet.

AUC = area under kurvan; OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

Följande läkemedel/kombinationer hade ingen klinisk signifikant effekt på AUC-förhållandet för rosuvastatin vid samtidig administrering: Aglelitazar 0,3 mg, 7 dagar; Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar; Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 dagar BID; Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar; Rifampin 450 mg OD, 7 dagar; Silymarin 140 mg TID, 5 dagar.

Effekt av rosuvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Vitamin K antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan initiering av behandling eller dosökning av rosuvastatin resultera i en ökning av International Normalised Ratio (INR) för patienter som samtidigt behandlas med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin eller andra kumarinantikoagulantia). Avbruten behandling eller sänkning av dosen kan resultera i minskning av INR. I sådana fall är lämplig kontroll av INR önskvärd.

Orala antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och ett oralt antikonceptionsmedel resulterade i en ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av dos för orala antikonceptionsmedel. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för patienter som tar samtidig behandling med rosuvastatin och HRT; därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning hos kvinnor i kliniska studier och tolererades då väl.

Andra läkemedel:

Digoxin: Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med digoxin.

Fusidinsyra: Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått denna kombination. Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med rosuvastatin avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår. Se även avsnitt 4.4.

Pediatrik population

Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är inte känd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Roxiper är kontraindicerat vid graviditet och amning.

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Behandling med ACE-hämmare är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns ingen eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditetsresultat) gällande användning av indapamid hos gravida kvinnor. Lång användning av tiazider under graviditetens tredje trimester kan reducera moderns plasmavolym såväl som det uteroplacentära blodflödet, vilket kan orsaka fetoplacentär ischemi och risk för tillväxthämning. Ingen direkt eller indirekt reproduktionstoxicitet observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika indapamid under graviditet.

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel.

Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling så överväger den potentiella risken från hämning av HMG-CoA reductas, nyttan med behandlingen för gravida kvinnor. Djurstudier har givit begränsade bevis för reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under behandling med detta läkemedel ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Amning

Roxiper är kontraindicerat vid amning.

Eftersom ingen information finns tillgänglig angående användning av perindopril under amning, rekommenderas inte perindopril utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det finns otillräcklig information om utsöndring av indapamid/metaboliter i bröstmjolk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat och hypokalemi kan uppstå. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som associeras med en minskning eller upphörande av mjölksekretion under amning. Indapamid rekommenderas inte under amning.

Hos råttor utsöndras rosuvastatin i modersmjölken. Det finns inga humandata gällande utsöndring i modersmjolk (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Perindopril och indapamid

Reproduktionstoxicitetsstudier visade ingen påverkan på fertiliteten hos hon-och hanråttor (se avsnitt 5.3). Ingen påverkan på människans fertilitet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Roxiper påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock kan individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck förekomma hos vissa patienter, framför allt vid början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel.

Påverkan av rosuvastatin på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats, men de farmakodynamiska egenskaperna tyder på att denna förmåga inte påverkas. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man tänka på att yrsel kan uppträda under behandlingen.

Därför kan förmågan att framföra fordon eller använda maskiner försämrats.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är:

- relaterat till perindopril: yrsel, huvudvärk, parestesier, dysgeusi, synrubbingar, vertigo, tinnitus, hypotoni, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, diarré, dyspepsi, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskelspasmer och asteni.
- relaterat till indapamid: hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulära utslag.

b. Tabell över biverkningar

Följande biverkningar kan uppstå under behandling och ordnas enligt följande frekvenser:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Perindopril	Indapamid	Rosuvastatin
Infektioner och infestationer	Rinit	Mycket sällsynta	-	-
Blod och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanliga*	-	-
	Agranulocytos (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	-
	Aplastisk anemi	-	Mycket sällsynta	-
	Pancytopeni	Mycket sällsynta	-	-
	Leukopeni	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	-

	Neutropeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	-
	Haemolytic anaemia	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	-
	Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner)	-	Vanliga	Sällsynta
Endokrina systemet	Diabetes mellitus ¹	-	-	Vanliga
	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta		
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*	-	-
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott i behandlingen (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	-	-
	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	Mindre vanliga	-
	Hyperkalcemi	-	Mycket sällsynta	-
	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	-	Vanliga	-
	Hypokloremi		Sällsynta	
	Hypomagnesemi		Sällsynta	
Psykiska störningar	Humörstörningar	Mindre vanliga	-	-
	Sömnstörningar	Mindre vanliga	-	Ingen känd frekvens
	Konfusion	Mycket sällsynta	-	-
	Depression	Mindre vanliga	-	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	-	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Parestesier	Vanliga	Sällsynta	-
	Dysgeusi	Vanliga	-	-
	Somnolens	Mindre vanliga*	-	-
	Svimning	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens	-
	Perifer neuropati	-	-	Ingen känd frekvens
	Polyneuropati	-	-	Mycket sällsynta
	Minnesförlust	-	-	Mycket sällsynta
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos	Mycket sällsynta	-	-

	högriskpatienter (se avsnitt 4.4)			
	Risk för att utveckla leverencefalopati hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	-	Ingen känd frekvens	-
Ögon	Synstörningar	Vanliga	Ingen känd frekvens	-
	Myopi (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens	-
	Dimsyn	-	Ingen känd frekvens	-
	Akut trångvinkelglaukom	-	Ingen känd frekvens	-
	Koroidal effusion	-	Ingen känd frekvens	-
Öron och balansorgan	Vertigo	Vanliga	Sällsynta	-
	Tinnitus	Vanliga	-	-
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga*	-	-
	Takykardi	Mindre vanliga*	-	-
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	-
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	-
	Torsade de pointes (eventuell dödlig) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens	-
	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni) (se avsnitt 4.4)	Vanliga	Mycket sällsynta	-
Blodkärl	Vaskulit	Mindre vanliga*	-	-
	Rodnad	Sällsynta	-	-
	Raynaud's fenomen	Ingen känd frekvens	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta (se avsnitt 4.4)	Vanliga	-	Ingen känd frekvens
	Dyspné	Vanliga	-	Ingen känd frekvens
	Bronkospasm	Mindre vanliga	-	-
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta	-	-
Magtarmkanalen	Buksmärta	Vanliga	-	Vanliga

	Förstoppning	Vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Diarré	Vanliga	-	Ingen känd frekvens
	Dyspepsi	Vanliga	-	-
	Illamående	Vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga	-
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Sällsynta	-
	Pankreatit	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Sällsynta
Lever och gallvägar	Hepatit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta
	Onormal leverfunktion	-	Mycket sällsynta	-
	Ikterus	-	-	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Utslag	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Makulopapulärt utslag	-	Vanliga	-
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Angioödem (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	-
	Purpura	-	Mindre vanliga	-
	Hyperhidros	Mindre vanliga	-	-
	Ljuskänslighetsreaktion	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens	-
	Pemfigoid	Mindre vanliga*	-	-
	Förvirring av psoriasis	Sällsynta*	-	-
	Erythema multiforme	Mycket sällsynta	-	-
	Toxisk epidermal nekrolys	-	Mycket sällsynta	-
	Stevens-Johnsons syndrom	-	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)	-	-	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Vanliga	Ingen känd frekvens	-
	Möjlig försämring av existerande akut Lupus erythematosus disseminata	-	Ingen känd frekvens	-
	Artralgi	Mindre vanliga*	-	Mycket sällsynta
	Myalgi	Mindre vanliga*	-	Vanliga
	Myopati (inklusive myosit)	-	-	Sällsynta

	Rabdomyolys	-	Ingen känd frekvens	Sällsynta
	Muskelsvaghet	-	Ingen känd frekvens	-
	Lupusliknande syndrom	-	-	Sällsynta
	Muskelruptur	-	-	Sällsynta
	Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation	-	-	Ingen känd frekvens
	Immunmedierad nekrotiserande myopati	-	-	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanliga	-	-
	Akut njursvikt	Sällsynta	Mycket sällsynta	-
	Anuri/oliguri	Sällsynta	-	-
	Hematuri			Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
	Gynekomasti	-		Mycket sällsynta
Allmänna symptom och symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	-	Vanliga
	Bröstsmärta	Mindre vanliga*		-
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga*	-	-
	Perifert ödem	Mindre vanliga*	-	Ingen känd frekvens
	Feber	Mindre vanliga*	-	-
	Trötthet	-	Sällsynta	-
Undersökningar	Ökning av blodurea	Mindre vanliga*	-	
	Ökning av blodkreatinin	Mindre vanliga*	-	-
	Ökning av blodbilirubin	Sällsynta	-	-
	Ökning av leverenzym	Sällsynta	Ingen känd frekvens	Sällsynta
	Minskning av hemoglobin och hematokrit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	
	Ökning av blodglukos	-	Ingen känd frekvens	Vanliga
	Ökning av urinsyranivåerna i blodet	-	Ingen känd frekvens	-
	QT-förlängning på EKG (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens	-
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanliga*	-	-

* Frekvensen är beräknad från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar.

¹ Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni i anamnesen).

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare tenderar biverkningarna att vara dosberoende.

Ytterligare information kopplat till rosuvastatin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Renala effekter: Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med rosuvastatin. Förändring från inget eller spår av protein i urinen, till 2+ eller mer har setts någon gång hos < 1 % av de patienter som behandlats med 10 och 20 mg, och hos ca 3 % av de patienter som behandlats med 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en mindre ökning från inget eller spår till 1+. I de flesta fall minskar eller försvinner protein i urinen spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter lansering fram tills idag har inte visat på något samband mellan proteinuri och akut eller progressiv njursjukdom.

Hematuri har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin men data från kliniska studier visar att förekomsten är låg.

Skelettmuskelpåverkan: Effekter på skelettmuskler, t.ex. myalgi, myopati (inklusive myosit) samt i sällsynta fall rabdomyolys med eller utan akut njursvikt, har rapporterats för patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg.

En dosrelaterad ökning av CK-värde har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas vid förhöjt CK-värde (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) (se avsnitt 4.4).

Leverpåverkan: Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har en dosrelaterad ökning av transaminaser observerats hos ett mindre antal patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående.

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion
- Undantagsvis fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)

Rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys, allvarliga renala effekter och allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) är högre vid dosering med 40 mg.

Pediatrisk population

Förhöjda kreatinkinasvärden > 10 gånger övre gränsen för normalvärdet och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet observerades oftare i en 52-veckors klinisk studie på barn och ungdomar än hos vuxna (se avsnitt 4.4). För övrigt var säkerhetsprofilen för rosuvastatin hos barn och ungdomar jämförbar med den för vuxna.

Ytterligare information kopplat till indapamid

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under fas II och III-studier där indapamid 1,5 mg och 2,5 mg jämfördes, visade plasmakaliumanalys en dosberoende effekt av indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 10 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 25 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Den mest troliga biverkningen i händelse av en överdos är hypotoni, ibland tillsammans med illamående, kräkningar, muskelkramper, yrsel, sömnlöshet, förvirring och oliguri, som kan utvecklas till anuri (på grund av hypovolemi). Störningar i salt- och vätskebalans (hyponatremi och hypokalemi) kan förekomma.

Behandling

Det finns ingen specifik behandling vid överdos. Vid en överdos ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska vidtas. De första åtgärderna som ska vidtas består av att snabbt eliminera den/de intagna produkten/produkterna via ventrikelsköljning och/eller administrering av aktivt kol följt av återställande av vätske- och elektrolytbalans i ett specialiserat center, tills återställt till det normala. Om kliniskt signifikant hypotoni uppstår ska patienten placeras i ryggläge med huvudet sänkt. Om nödvändigt kan intravenös infusion av isotonisk natriumkloridlösning ges, eller någon annan metod för att volemisk expansion användas. Leverfunktion och CK-värden bör övervakas.

Perindoprilat, den aktiva formen av perindopril, kan avlägsnas genom hemodialys (se avsnitt 5.2). Beträffande rosuvastatin och amlodipin, är det osannolikt att hemodialys kommer vara till nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, kombinationer, ATC-kod: C10BX13.

Roxiper är en kombination av perindopril tert-butylamin salt, en angiotensin convertning enzyme hämmare, indapamid, ett klorsulfamoyldiretikum, och rosuvastatin, en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas. Dess farmakologiska egenskaper härrör från egenskaperna för var och en av komponenterna tagna separat och dessutom den additiva, synergistiska verkan av perindopril och indapamid i kombination.

Verkningsmekanism

Relaterat till perindopril

Perindopril är en hämmare av det enzym (Angiotensin Convertning Enzyme, ACE) som konverterar angiotensin I till angiotensin II, en kärksammandragande substans. Dessutom stimulerar enzymet utsöndring av aldosteron från binjurebarken och stimulerar nedbrytningen av bradykinin, en kärldilaterande substans, till inaktiva heptapeptider.

Detta resulterar i:

- reducerad utsöndring av aldosteron;
- ökad plasmareninaktivitet genom inhibering av den negativa återkopplingen från reninfrisättningen;

- reducerat totalt perifert motstånd med en fördelaktig verkan på den vaskulära bädden i muskler och njurar, utan tillhörande salt och vattenretention eller reflexutlöst takykardi, med kronisk behandling.

Den blodtryckssänkande effekten av perindopril återfinns även hos patienter med låga eller normala reninkoncentrationer.

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna är inaktiva.

Perindopril reducerar hjärtats arbete:

- genom en vasodilaterande effekt på vener, sannolikt orsakad av förändringar i metabolismen av prostaglandiner: sänkning i preload;
- genom reduktion av det totala perifera motståndet: sänkning i afterload;

Undersökningar av patienter med hjärtsvikt har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck;
- reducerat totalt perifert vaskulärmotstånd;
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex;
- ökat regionalt blodflöde i muskler.

Resultat från arbetsprov visar också förbättring.

Relaterat till indapamid

Indapamid är ett sulfonamiderivat med en indolring, farmakologiskt relaterat till gruppen tiaziddiuretika. Indapamid hämmar tubulär reabsorption av natrium. Det ökar urinutsöndringen av natrium och klorider, och i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, vilket ökar urinproduktionen och har en blodtryckssänkande verkan.

Relaterat till rosuvastatin

Rosuvastatin är en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbestämmande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metylglutaryl coenzym A till mevalonat, en prekursor till kolesterol. Det primära verkningsstället för rosuvastatin är levern vilket är målorganet för kolesterolreduktion.

Rosuvastatin ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, förbättrar upptag och katabolism av LDL samt hämmar hepatisk syntes av VLDL och minskar därigenom det totala antalet VLDL- och LDL-partiklar.

Farmakodynamisk effekt

Relaterat till perindopril/indapamid

Hos hypertensiva patienter, oavsett ålder, utövar perindopril/indapamid en dosberoende antihypertensiv effekt på diastoliskt och systoliskt arteriellt tryck både i ryggläge och i stående position.

Denna blodtryckssänkande effekt varar i 24 timmar. Blodtryckssänkningen erhålls på mindre än en månad utan takyfylaxi. Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt. I kliniska prövningar gav samtidig administrering av perindopril och indapamid en blodtryckssänkande effekt som var större än för de aktiva substanserna i monoterapi.

PICXEL, en randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad multicenterstudie, utvärderade med hjälp av ekokardiografi effekterna av perindopril/indapamid på vänsterkammarmhypertrofi jämfört med enalapril i monoterapi.

I PIXCEL randomiserades patienter med LVH (definierat som vänsterkammarmassindex (LVMI) > 120 g/m² hos män och > 100 g/m² hos kvinnor) och fick antingen perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg eller enalapril 10 mg. Läkemedlet togs en gång dagligen i ett års tid. Den individuella dosen justerades enligt patienternas blodtryckssvar upp till perindopril 8 mg och indapamid 2,5 mg eller enalapril 40 mg en gång dagligen. Endast 34 % av patienterna fortsatte behandlingen med perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg. 20 % av patienterna i enalapril-gruppen fortsatte med 10 mg en gång dagligen.

I slutet av behandlingen hade LVMI minskat signifikant mer i perindopril/indapamid-gruppen (-10,2 g/m²) jämfört med enalapril-gruppen (-1,1 g/m²) i hela den randomiserade patientpopulationen. Skillnaden mellan förändringen av LVMI mellan patientgrupperna var -8,3 (95 % KI (-11,5; -5,0), p < 0,001).

En bättre effekt på LVMI uppnåddes med perindopril 8 mg/indapamid 2,5 mg.

Beträffande blodtryck var den uppskattade genomsnittliga skillnaden mellan grupperna i den randomiserade populationen -5,8 mmHg (95 % KI (-7,9; -3,7), p < 0,0001) för systoliskt blodtryck och -2,3 mmHg (95 % KI (-3,6; -0,9), p = 0,0004) för diastoliskt blodtryck, till förmån för perindopril/indapamidgruppen.

Relaterat till perindopril

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild till måttlig eller svår. En minskning av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats. Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar. Efter 24 timmar är graden av ACE-hämning ca 80 % av den maximala effekten.

I svarande patienter uppnås normalisering inom en månad och består utan förekomst av takyfyaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt på hypertoni.

Perindopril har käravidgande egenskaper och förbättrar elasticiteten hos större artärer, korrigerar histomorfometriska förändringar i resistensartärer och minskar vänsterkammarehypotrofi. En adjuvant behandling med tiaziddiuretika ger additiv synergieffekt.

Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar också risken för hypokalemi associerad med diuretikerna.

Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada.

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra, är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid på grund av en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Relaterat till indapamid

Indapamid, som monoterapi, har en antihypertensiv effekt som kvarstår i 24 timmar. Denna effekt uppnås vid doser med låga diuretiska effekter.

Den antihypertensiva effekten av indapamid är proportionell mot förbättringen av arteriell överstämmelse och en minskning av total-och arteriell perifer vaskulär resistens. Indapamid minskar vänsterkammarhypertrofi.

När den rekommenderade dosen av tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika överskrids når den blodtryckssänkande effekten en plåtå, medan biverkningarna fortsätter att öka. Om behandlingen inte är effektiv bör dosen inte ökas.

Vidare har kort, medellång eller långvarig behandling med indapamid hos patienter med högt blodtryck inte visat sig:

- ha någon effekt på lipidmetabolismen för triglycerider, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol,
- ha någon effekt på kolhydratmetabolismen, inte ens hos hypertensiva patienter med diabetes.

Relaterat till rosuvastatin

Rosuvastatin sänker LDL-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Det sänker också ApoB, non-HDL, VLDC, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 3). Rosuvastatin minskar även LDL/HDL, total kolesterol/HDL, non-HDL/HDL och ApoB/ApoA-I kvoterna.

Table 3: Dos-respons för patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb) (genomsnittlig förändring från baseline i procent)

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

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling och 90 % av maximal effekt uppnås oftast inom 2 veckor. Maximal effekt uppnås inom 4 veckor och kvarstår vid fortsatt behandling.

Rosuvastatin är effektivt för vuxna patienter med hyperkolesterolemi, med eller utan hypertriglyceridemi, oberoende av etnisk grupp, kön och ålder samt för särskilda patientgrupper såsom diabetiker och patienter med familjär hyperkolesterolemi.

Poolade fas III data visar att rosuvastatin är effektivt för behandling av majoriteten av patienter med typ IIa och IIb hyperkolesterolemi (genomsnittligt LDL-kolesterol ca 4,8 mmol/l vid baseline) till behandlingsmål fastställda av European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); ca 80 % av patienterna behandlade med 10 mg nådde behandlingsmål för LDL-kolesterol (EAS; < 3 mmol/l).

I en stor studie på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi behandlades 435 patienter med 20 mg till 80 mg rosuvastatin via forcerad titrering. Samtliga doser visade en positiv effekt på lipidfraktioner och att nå uppställda behandlingsmål. Efter titrering till 40 mg (12 veckors behandling) hade LDL-kolesterol sänkts med 53 %. 33 % av patienterna nådde behandlingsmål för LDL-kolesterol (< 3 mmol/l).

I en öppen studie (forcerad titrering) utvärderades 42 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi med avseende på deras svar på rosuvastatin 20-40 mg. I den totala populationen var den genomsnittliga sänkningen av LDL 22 %.

I kliniska studier på ett begränsat antal patienter har rosuvastatin visats ge additiv effekt på sänkning av triglycerider i kombination med fenofibrat och på höjning av HDL-kolesterol i kombination med niacin (se avsnitt 4.4.)

I en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (METEOR), randomiserades 984 patienter mellan 45 och 70 år med låg risk för koronar hjärtsjukdom (definierad som Framingham risk <10% under 10 år), med genomsnittligt LDL-C på 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), men med subklinisk arterioskleros (detekterad med Carotid Intima media Thickness) till 40 mg rosuvastatin en

gång dagligen eller placebo under 2 år. Rosuvastatin fördröjde signifikant graden av progression av maximum CIMT för de 12 platserna i halspulsådern jämfört med placebo med $-0,0145$ mm/år [95% konfidensintervall $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. Förändringen från baseline var $-0,0014$ mm/år ($-0,12\%/år$ (icke-signifikant)) för rosuvastatin jämfört med en progression på $+0,0131$ mm/år ($1,12\%/år$ ($p < 0,0001$)) för placebo. Ingen direkt korrelation mellan minskning av CIMT och reduktion av risk för kardiovaskulära händelser har ännu visats. Populationen som studerades i METEOR hade låg risk för koronar hjärtsjukdom och representerar inte målgruppen för rosuvastatin 40 mg. Dosen 40 mg bör endast förskrivas till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög kardiovaskulär risk (se avsnitt 4.2).

I studien Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) utvärderades effekten av rosuvastatin på förekomsten av större kardiovaskulära händelser till följd av ateroskleros hos 17 802 män (≥ 50 år) och kvinnor (≥ 60 år).

Studiedeltagarna randomiserades till att erhålla placebo ($n = 8901$) eller rosuvastatin 20 mg en gång dagligen ($n = 8901$) och följdes under en medelduration på 2 år.

LDL-kolesterol reducerades med 45 % ($p < 0,001$) i rosuvastatingruppen jämfört med placebogruppen.

I en *post hoc*-subgruppsanalys av högriskpatienter med en Framingham risk score vid baseline > 20 % (1558 patienter) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p = 0,028$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens per 1000 patientår var 8,8. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p = 0,193$). I en *post hoc*-subgruppsanalys av högriskpatienter (totalt 9302 patienter) med en SCORE-risk vid baseline ≥ 5 % (extrapolerad för att inkludera patienter över 65 år) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p = 0,0003$) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens var 5,1 per 1000 patientår. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ($p = 0,076$).

I JUPITER-studien avbröt 6,6 % av rosuvastatinbehandlade och 6,2 % av placebobehandlade patienter användningen av studieläkemedlen på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), buksmärtor (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) och hudutslag (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De vanligaste biverkningarna som förekom i minst lika hög frekvens som med placebo var urinvägsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngit (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), ryggsmärtor (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) och myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrisk användning

Inga data finns tillgängliga för användning av Roxiper hos barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Relaterat till perindopril

Absorption och biotillgänglighet

Efter oral administrering är absorptionen av perindopril snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindopriils halveringstid i plasma är 1 timme.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen av perindoprilat till plasmaproteiner är 20 %, huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym, men bindningen är koncentrationsberoende.

Metabolism

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Förutom aktivt perindoprilat ger perindopril upphov till fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar. Eftersom intag av föda minskar omvandlingen till perindoprilat, och därmed biotillgängligheten, skall perindopril-tert-butylamin administreras oralt en gång dagligen, på morgonen före måltid.

Eliminering

Perindoprilat elimineras i urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

Linjäritet/icke linjäritet

Det har påvisats ett linjärt samband mellan dosen av perindopril och dess plasmaexponering.

Äldre

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och även hos patienter med hjärt- eller njursvikt.

Nedsatt njurfunktion

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion är önskvärd, baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialysclearance för perindoprilat är motsvarande 70 ml/min.

Levercirrhos

Perindopriils kinetik är modifierad hos patienter med levercirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock oförändrad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Relaterat till indapamid

Absorption

Indapamid absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen.

Hos människor uppnås maximal plasmakoncentration ungefär en timme efter oral administrering.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är 79 %.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden är 14 till 24 timmar (i genomsnitt 18 timmar). Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering. Eliminering sker främst via urinen (70 % av dosen) och feces (22 %) som inaktiva metaboliter.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Relaterat till rosuvastatin

Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration efter ca 5 timmar. Absolut biotillgänglighet är ca 20 %.

Distribution

Rosuvastatin tas upp i betydande grad i levern, det primära organet för kolesterolsyntes och LDL-clearance. Distributionsvolymen är ca 134 liter. Ca 90 % av rosuvastatin är bundet till plasmaprotein, huvudsakligen till albumin.

Metabolism

Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10 %). *In vitro* metabolism studier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin har låg affinitet till cytokrom P450-baserad metabolism.

CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. De huvudsakliga metaboliterna är N-desmetylm metaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylm metaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara kliniskt inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av HMG-CoA reductas.

Eliminering

Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden är ca 19 timmar och ökar inte med ökande dos. Medelplasmaclearance är ca 50 l/h (variationskoefficient 21,7 %). Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare är transportproteinet OATP-C involverat vid upptag av rosuvastatin i levern. Detta protein är av betydelse vid hepatisk elimination av rosuvastatin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses vid upprepad dosering.

Ålder och kön

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik för rosuvastatin har setts avseende ålder eller kön hos vuxna. Farmakokinetiken för rosuvastatin hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi har visats liknande eller lägre än hos vuxna frivilliga (se ”Pediatrisk användning” nedan).

Etnisk tillhörighet

Farmakokinetikstudier visar en ca tvåfaldig ökning av median AUC och C_{max} hos asiater (japaner, kineser, filippinare, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier. Asiatindier visar en ca 1,3-faldig ökning av median AUC och C_{max} . En populationsfarmakokinetisk analys visade inte på några kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan kaukasier och svarta.

Nedsatt njurfunktion

I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning sågs att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkade plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-desmetylm metaboliten. Personer med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) hade en 3-faldig ökning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin och en 9-faldig ökning av koncentrationen av N-desmetylm metabolit jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen vid steady state för patienter som genomgår hemodialys var ca 50 % högre än hos friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion

I en studie på personer med olika grad av nedsatt leverfunktion sågs inga tecken på ökad exponering av rosuvastatin hos personer med Child-Pugh score 7 eller lägre. Hos två personer med Child-Pugh score 8 och 9 sågs dock en ökad systemisk exponering på minst 2 gånger jämfört med personer med lägre Child-Pugh score. Det finns inga data för patienter med Child-Pugh score över 9.

Genetiska polymorfismer

Disposition för HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive rosuvastatin, involverar transportproteiner för OATP1B1 och BCRP. Hos patienter med genetiska polymorfismer i SLCO1B1 (OATP1B1) och/eller ABCG2 (BCRP) finns det risk för ökad exponering för rosuvastatin. Individuella polymorfismer i SLCO1B1 c.521CC och ABCG2 c.421AA är förknippade med högre exponering för rosuvastatin (AUC) jämfört med genotyperna SLCO1B1 c.521TT eller ABCG2 c.421CC. Denna specifika genotypning är inte vedertagen in klinisk praxis, men för patienter som man vet har dessa typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

Pediatrisk användning

Hos pediatriska patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi i åldern 10 till 17 år har de farmakokinetiska parametrarna inte fullständigt karakteriserats. En liten farmakokinetisk studie med rosuvastatin (givet som tablett) på 18 pediatriska patienter visade att exponeringen hos barn verkar

vara jämförbar med exponeringen hos vuxna patienter. Resultaten indikerar dessutom att en stor avvikelse från dosproportionalitet inte förväntas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Relaterat till perindopril/indapamid

Perindopril/indapamid är något mer toxisk än någon av de enskilda komponenterna. Hos råttor verkar inte de njurtoxiska effekterna potentieras. I studierna orsakade kombinationen emellertid gastrointestinala biverkningar hos hundar, och hos råttor verkar de toxiska effekterna öka hos dräktiga honor (jämfört med perindopril).

Dessa biverkningar uppstod dock vid doser långt över de rekommenderade terapeutiska doserna.

Prekliniska studier utförda separat med perindopril och indapamid visade inga tecken på genotoxiska eller karcinogena effekter. Reproduktionstoxikologiska studier visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet och fertiliteten försämrades inte.

Relaterat till rosuvastatin

Preklinisk data om rosuvastatin visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet. Specifika tester för effekter på hERG har inte utvärderats. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer var följande: I toxicitetsstudier vid upprepade dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin hos mus, råtta och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsa hos hundar men inte hos apor. Därtill observerades testikulär toxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råttor, med minskad kullstorlek, vikt och överlevnad vid maternellt toxiska doser, vilka gav flera gånger högre systemisk exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (typ 200 LM)

Mikrokristallin cellulosa (typ 112)

Kros повідon (typ A)

Kollodial vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

- Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter

- Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg filmdragerade tabletter

- Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

- Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 30, 60, 90 och 100 filmdragerade tabletter, i en ask.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.3.2019

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.07.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats www.fimea.fi