

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roxiper, 10 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roxiper, 20 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roxiper, 10 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roxiper, 20 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina), 4 mg perindopriilertbutüülamiini ja 1,25 mg indapamiidi.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina), 4 mg perindopriilertbutüülamiini ja 1,25 mg indapamiidi.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina), 8 mg perindopriilertbutüülamiini ja 2,5 mg indapamiidi.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina), 8 mg perindopriilertbutüülamiini ja 2,5 mg indapamiidi.

INN. *Rosuvastatinum, perindoprilum, indapamidum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punakas-pruunid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „PIR1“. Läbimõõt: ligikaudu 7,5 mm.

Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosakad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „PIR2“. Läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „PIR3“. Läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu roosakas-pruunid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „PIR4“. Läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on piisavalt langenud rosuvastatiini, perindopriili ja indapamiidiga, kuid võetuna samaaegselt eraldi preparaatidena kombinatsioonravimi samades annustes ning kui kaasneb üks järgmistest seisunditest: primaarne hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sealhulgas heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia), segatüüpi düslipideemia (tüüp IIb) või homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Roxiper'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas, eelistatult võetuna hommikul enne söögikorda.

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Enne Roxiper'ile üleminekut peavad patsiendid olema saavutanud kontrolli samaaegselt manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Roxiper'i annus peab pöhinema ravivahetuse ajal kasutatava kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

Kui on vaja mis tahes põhjusel (nt esmakordselt diagnoositud seotud haiguse, patsiendi seisundi muutuse või ravimite koostoime tõttu) muuta fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonravimi toimeainete annust, tuleb annuse määramiseks kasutada uuesti üksikkomponente.

Eakad

Eakaid tohib ravida vastavalt neerufunktsioonile ja vererõhu vastusele.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsientidele on ravi vastunäidustatud. Roxiper ei sobi patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav üksikute toimeainete annuse individuaalne tiitrimine (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Tavapärane meditsiiniline jälgimine peaks hõlmama sagedast kreatiniini- ja kaaliumisisalduse jälgimist.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud. Roxiper'i kasutamine on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 7 või vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldati aga patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 8...9 (vt lõik 5.2). Sellistel patsientidel tuleb hinnata ka neerufunktsiooni seisundit (vt lõik 4.4). Puudub ravimi kasutamise kogemus patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9.

Rass

Aasia päritolu patsientidel on täheldatud ravimi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Geneetilised polümorfismid

Teadu on kindlat tüüpi geneetilised polümorfismid, mis võivad viia rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt sellised kindlat tüüpi polümorfismid, on soovitatav kasutada rosuvastatiini väiksemat ööpäevast annust.

Kaasuv ravi

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Müopaatia (sealhulgas rabdomüolüüsi) risk suureneb rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoimete tõttu nimetatud transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, vajadusel ka rosuvastatiini ravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimite manustamine koos rosuvastatiiniga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga seotud kasu ja riske ning rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Lapsed

Roxiper'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, kuna Roxiper'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Rosuvastatiiniga seotud:

- ülitundlikkus rosuvastatiini suhtes;
- äge maksahaigus, sealhulgas teadmata põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus ja seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus üle 3 korra normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN);
- müopaatia;
- samaaegne ravi tsüklosporiiniga;
- rasedus ja imetamine ning rasestuda võivad naised, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Perindopriiliga seotud:

- ülitundlikkus perindopriili või teiste AKE-inhibiitorite suhtes;
- anamneesis angioödeem (Quincke ödeem), mis on seotud eelneva AKE inhibiitorraviga;
- pärilik või idiopaatiline angioödeem;
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6);
- Roxiper'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1);
- samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Roxiper'iga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5);
- kehavälised ravimeetodid, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5);
- märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral (vt lõik 4.4).

Indapamiidiga seotud:

- ülitundlikkus indapamiidi või teiste sulfoonamiidide suhtes;
- hepaatiline entsefalopaatia;
- raske maksakahjustus;
- hüpokaleemia;
- üldreeglina ei soovitata seda ravimit kasutada kombinatsioonis mitte-antiarütmiliste ravimitega, mis põhjustavad *torsade de pointes*'t (vt lõik 4.5);
- imetamine (vt lõik 4.6).

Roxiper'iga seotud vastunäidustused:

Kõik ülaltoodud vastunäidustused iga eraldi toimeaine kohta, kehtivad ka Roxiper'ile.

- ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;

- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min).

Piisava ravikogemuse puudumise tõttu ei tohi Roxiper'i kasutada:

- dialüüsipatsientidel;
- ravimata dekompenseeritud südamepuudulikkusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Liitium

Liitiumi samaaegne manustamine perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooniga ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on teatatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia tekkest. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immunosupressiivse ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi ravi või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelneva teadaoleva neerukahjustuse korral. Mõnel sellisel patsiendil areneb tõsine infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Perindopriili kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid igast võimalikust infektsiooninähest (nt valus kurk, palavik) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Patsientidel, kellel esineb bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul, on AKE-inhibiitoritega ravi ajal suurenenud risk hüpotensiooni või neerupuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.3). Ravi diureetikumidega võib olla soodustavaks faktoriks. Neerufunktsiooni halvenemine võib ilmneda vaid väikese muutusena plasma kreatiniini sisalduses, isegi patsientide puhul, kellel on unilateraalne neeruarteri stenoos.

Ülitundlikkus/angioödeem

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, kaasa arvatud perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, häälepaelte piirkonna ja/või kõri angioödeemi. See võib ravi käigus ilmneda ükskõik millisel ajal. Sellistel juhtudel tuleb perindopriili kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleks jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Kui turse haarab ainult nägu ja huuli, laheneb seisund tavaliselt ilma vastava ravita, kuigi sümptomite leevendamiseks võib kasutada antihistamiine.

Kõritursega seotud angioödeem võib lõppeda surmaga. Kui angioödeem haarab keele, häälepaela piirkonna või kõri (kohad, kus see saab põhjustada hingamisteede sulgust), tuleb viivitamatult rakendada esmaabi, näiteks süstida subkutaanselt adrenaliinilahust 1:1000 (0,3 ml kuni 0,5 ml) ja/või hoida vabana patsiendi hingamisteed.

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel patsientidel kui teistel.

Patsientidel, kellel on varem esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitori manustamisega, võib AKE inhibiitorit kasutades olla suurem oht angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel on harva teatatud intestinaalsest angioödeemist. Nendel patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma); mõnel juhul ei esinenud eelnevalt näo angioödeemi ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhupiirkonna kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise operatsiooni käigus ning sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori kasutamise lõpetamist. Intestinaalne angioödeem peab kuuluma kõhuvalu esinemise korral AKE inhibiitorit kasutava patsiendi diferentsiaaldiagnoosi.

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitrili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi

suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast perindopriili annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR inhibiitori (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitori (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

On üksikuid andmeid eluohtlike anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoriga ravi ajal desensibiliseerivat ravi kiletiivaliste (mesilased, herilased) mürgiga. Allergilistel, desensibiliseerivat ravi saavatel patsientidel peab AKE inhibiitoreid kasutama ettevaatlikult ning ravimi kasutamist tuleb vältida immunoteraapia ajal. Reaktsioone saab siiski vältida AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega vähemalt 24 tundi enne desensibiliseerivat ravi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-afereesi ajal dekstraansulfaadiga AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on ära hoitud peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne igat afereesi.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* membraane (nt AN 69®) kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peaks kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Primaarne aldosteronism

Patsientidel, kellel on primaarne hüperaldosteronism, ei teki üldiselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi kaudu. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Kaaliumisisaldus

Kaaliumi sisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Kaaliumi sisalduse vähenemist alla 3,4 mmol/l tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja/või alatoidetud patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tursete ja astsiidiga maksatsirroosiga patsiendid, koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid. Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoxilisust ja südame rütmihäirete ohtu.

Perindopriili ja indapamiidi kombinatsioon ei väldi hüpokaleemia teket, seda eriti diabeediga patsientidel või neerupuudulikkusega patsientidel. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kombinatsioonis diureetikumidega tuleb regulaarselt jälgida kaaliumi sisaldust plasmas..

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumisoolad

Perindopriili kombineerimine kaaliumisäästvate diureetikumidega, kaaliumisooladega ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia riskitegurid on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (üle 70-aastased), diabeet, kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge kardiaalne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ning samaaegne kaaliumisäästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia

tekkerisk suurem patsientidel, kes kasutavad teisi seerumi kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksaasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid, atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d, immunosuppressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus). Kaaliumilisandite, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada raskeid, mõnikord surmaga lõppevaid südame rütmihäireid. Kui ülalmainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja soovitatav on sageli kontrollida seerumi kaaliumisisaldust. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist AKE inhibiitoriga, tuleb rasedumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoriga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Valgustundlikkus

Seoses tiasiidide ja tiasiididega sarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkusreaktsioonide tekkest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Roxiper ei sobi patsientidele kreatiniini kliirensiga alla 60 ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav üksikute toimeainete annuse individuaalne tiitrimine (vt lõik 4.2).

Teadaoleva neerukahjustuseta hüpertensiivsetel patsientidel, kellel analüüsid näitavad funktsionaalset neerupuudulikkust, tuleb ravi peatada ja võimalusel jätkata ravi väiksema annusega või ainult ühe komponendiga.

Nendel patsientidel tuleb stabiilse raviperioodi ajal sageli kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust (kaks nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel). Neerupuudulikkus on peamiselt tekkinud raske südamehaigusega patsientidel või kaasuva neeruhaiguse, sealhulgas neeruarteri stenoosi korral.

Ravim ei ole soovitatav juhul, kui esineb bilateraalne neeruarteri stenoos või üks funktsioneeriv neer.

Rosuvastatiini suuremate annuste (eelkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat, mis enamikel juhtudel on olnud mööduva või vahelduva iseloomuga. Proteiinuuria ei prognoosi ägedat või süvenevat neeruhaigust (vt lõik 4.8).

Neerufunktsioon ja diureetikumid

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult juhul, kui neerufunktsioon on normaalne või vaid vähesel määral halvenenud (täiskasvanutel kreatiniinisaldus alla 25 mg/l, st 220 mikromooli/l).

Eakatel tuleb plasma kreatiniinisaldust kohandada vanuse, kehakaalu ja soo järgi vastavalt Cockcrofti valemile:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 0,814 \times \text{plasma kreatiniinisaldus}$$

kus: vanus on väljendatud aastates,
kehakaal kilogrammides,
plasma kreatiniinisaldus mikromooli/l.

See valem on sobiv eakate meeste puhul. Naistel tuleb saadud tulemus korrutada 0,85-ga.

Indapamiidiga ravi alustamisel põhjustab vee ja naatriumi kaost tingitud hüповoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemist. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid võib halvendada olemasolevat neerukahjustust.

Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemine

Olemasoleva hüponatreemia korral (eriti neeruarteri stenoosiga isikutel) esineb järsku tekkiva hüpotensiooni risk. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise kliinilisi nähte, mis võivad tekkida näiteks samaaegse oksendamise või kõhulahtisuse korral. Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust plasmas.

Väljendunud hüpotensiooni korral võib osutada vajalikuks isotoonilise naatriumkloriidilahuse manustamine veeniinfusiooni teel. Mööduv hüpotensioon ei ole ravi jätkamise vastunäidustuseks. Pärast veremahu ja vererõhu taastamist võib ravi taasalustada väiksemate annuste või ainult ühe komponendiga.

Arteriaalse hüpotensiooni ja/või neerupuudulikkuse oht (südamepuudulikkuse, vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemise jne korral)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi märgatavat stimuleerimist on eriti täheldatud vee- ja elektrolüütide sisalduse väljendunud vähenemise korral (range naatriumivaba dieet või pikaajaline ravi diureetikumidega), algselt madala vererõhuga patsientidel, neeruarteri stenoosi korral, südame paispuudulikkuse korral või tursete ja astsiidiga maksatsirroosi korral.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor võib selle süsteemi blokeerida ning põhjustada, eriti esimese annuse manustamisel ning ravi esimesel paaril nädalal, vererõhu järsku langust ja/või kreatiniini sisalduse suurenemist plasmas, mis viitab funktsionaalsele neerupuudulikkusele. Selle algus võib harva olla äge ning tekkeage võib olla erinev.

Sellistel juhtudel tuleb ravi perindopriiliga alustada väikeste annustega ning järk-järgult annuseid suurendada.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Renovaskulaarse hüpertensiooni ravi on revaskulariseerimine. Sellegipoolest võivad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid olla kasulikud revaskulariseerivat operatsiooni ootavatele renovaskulaarse hüpertensiooniga patsientidele või nendele, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha. Patsientidele, kellel on või kahtlustatakse neeruarteri stenoosi, tuleb ravi perindopriili/indapamiidiga alustada haiglas.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomüopaatia

Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsiooniga patsientidel tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Köha

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kuiva köha. Köha on püsiv ning kaob ravi lõpetamise järgselt. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatrogenet etioloogiat. Kui siiski eelistatakse jätkata ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, võib seda kaaluda.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral on erandjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Sümptomiteks võivad olla hingeldus, mitteproduktiivne köha ja üldise

tervisliku seisundi häired (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Interstitiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral tuleb katkestada ravi statiinidega.

Maksakahjustus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilisest ikterusest ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning lõpeb (mõnikord) isegi surmaga. Selle sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8).

Hepaatiline entsefalopaatia

Maksafunktsiooni häirete korral võivad tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. Selle tekkimisel tuleb diureetikumi manustamine otsekohe lõpetada.

Naatriumisaldus

Naatriumisaldust tuleb kontrollida enne indapamiidiga ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal. Ravi diureetikumidega võib vähendada naatriumisaldust, mis võib viia tõsiste tagajärgedeni. Naatriumisalduse vähenemine võib algselt olla asümptomaatiline, mistõttu on vajalik regulaarne kontroll. Naatriumisaldust tuleb sagedamini määrata eakatel ja maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Hüponatreemia koos hüpovoleemiaga võib põhjustada dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni. Samaaegne kloriidioonide kadu võib põhjustada sekundaarset kompensatoorset metaboolset alkaloosi: selle toime tekkimise tõenäosus on väike.

QT intervalli pikenemine

Riskigruppi kuuluvad ka kaasasündinud või iatrogenese QT intervalli pikenemisega patsiendid. Hüpokaleemia on bradükardia korral raskeid rütmihäireid (eriti *torsade de pointes*) soodustavaks faktoriks, mis võib lõppeda surmaga.

Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumi sisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumi sisaldust plasmas määrata esimesel ravinädalal.

Kaaliumi sisalduse vähenemise korral on vajalik korrigeeriv ravi.

Kaltsiumisisaldus

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kerge ja mööduvat kaltsiumisisalduse suurenemist plasmas. Kaltsiumisisalduse märkimisväärne suurenemine võib olla seotud diagnoosimata hüperparatüreoidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringut ravi katkestada.

Kusihape

Hüperurikeemiaga patsientidel võivad tekkida podagrahood.

Eakad

Enne ravi alustamist tuleb kontrollida neerufunktsiooni ja määrata kaaliumisisaldus plasmas. Hüpotensiooni vältimiseks peab algannusele järgnevaid annuseid kohandama vastavalt vererõhu ravile reageerimisele, seda eriti vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise korral.

Ateroskleroosiga patsiendid

Hüpotensiooni oht on kõigil patsientidel, kuid eriline ettevaatus on vajalik südame isheemiatõvega või aju verevarustuse häiretega patsientidel. Nendel juhtudel tuleb ravi perindopriiliga alustada väiksemate annustega.

Diabeetikud

Insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumisisalduse spontaanse suurenemise oht) tuleb ravi alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega.

Diabeetikutel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamise ajal (eriti esimesel ravikuul) hoolikalt jälgida vere glükoosisisaldust.

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab vere glükoosisisaldust ning mõnel patsiendil, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib tekkida vereglükoosi väärtuste tõus tasemeni, mille puhul tuleb rakendada diabeedi ravi. Selle riski kaalub aga üles statiinraviga kaasnev vaskulaarse riski vähenemine ning seetõttu ei tohiks see olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskirühma kuuluvaid patsiente (tühja kõhu vereglükoosi väärtused 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt riiklikele juhistele.

Uuringus JUPITER oli diabeedi üldine teatatud esinemissagedus 2,8% rosuvastatiini ja 2,3% platseebo puhul, enamasti patsientidel, kellel tühja kõhu vereglükoosi väärtused olid vahemikus 5,6...6,9 mmol/l.

Glükoosisisaldus

Glükoosisisalduse määramine on oluline diabeedihaigetel, eriti juhul, kui kaasneb madal kaaliumisisaldus.

Südamepuudulikkus/raske südamepuudulikkus

Raske südamepuudulikkusega (NYHA IV klass) patsientidel või insuliinsõltuva diabeediga patsientidel (kaaliumisisalduse spontaanse suurenemise oht) tuleb ravi alustada meditsiinilise järelevalve all ja väiksema algannusega. Koronaarpuudulikkusega hüpertensiivsetel patsientidel ei tohi ravi beetablokaatoritega lõpetada: AKE inhibiitorit tuleb lisada ravile beetablokaatoriga.

Etnilised erinevused

Nagu kõigi teistegi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku alandav mõju olla mustanahaliste juures väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt madala reniinisalduse suurem levik mustanahaliste populatsioonis. Farmakokineetilised uuringud on näidanud rosuvastatiini suuremat ekspositsiooni Aasia päritolu patsientidel võrreldes valge rassi esindajatega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Operatsioon/anesteesia

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid võivad anesteesia ajal põhjustada hüpotensiooni, eriti juhul, kui kasutatakse anesteetikum on hüpotensiivse toimega. Seetõttu on soovitatav võimalusel katkestada ravi pika toimeajaga angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga (nagu seda on perindopriil) üks päev enne operatsiooni.

Sportlased

Sportlasi tuleb hoiatada, et ravim sisaldab toimeainet indapamiid, mis võib dopingukontrollis anda positiivse tulemuse.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmalt tuleb ravimi võtmine lõpetada nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, tuleb kaaluda kohest meditsiinilist või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriteks võivad olla anamneesis esinenud sulfoonamiidi või penitsilliini allergia.

Toimed skeletilihastele

Rosuvastatiini kõikide annuste ja eriti 20 mg-st suuremate annuste kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgia, müopaatia ja harvadel juhtudel rbdomüolüüsi. Väga harva on rbdomüolüüsi juhtudest teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nimetatud ravimite kombineeritud kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest

ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5). Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on turuletulekujärgselt rosuvastatiiniga seotud rbdomüolüüsi juhtudest teatamise sagedus kõrgem 40 mg annuse kasutamisel.

Kreatiinkinaasi määramine

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi (CK) vereplasmas määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, mille puhul võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), tuleb 5...7 päeva jooksul sooritada kinnitav test. Kui ka kordustest kinnitab alge CK > 5 korda ULN, ei tohi ravi alustada.

Enne ravi rosuvastatiiniga

Rosuvastatiini, nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, tuleb ettevaatusega määrata müopaatia/rbdomüolüüsi tekkeriskiga patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpotüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihastoksilisus anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 eluaasta;
- olukorrad, kus võib tekkida ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nimetatud patsientidel tuleb enne ravi alustamist kaaluda ravist tingitud võimalike ohtude ja oodatava kasu vahekorda ning soovitatav on patsientide kliinilise seisundi jälgimine. Kui CK väärtused on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN), ei tohi ravi alustada.

Ravi ajal

Patsiendid peavad arsti otsekohe teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata CK sisaldust. Ravi tuleb katkestada, kui CK tase on oluliselt tõusnud (> 5 korda ULN) või kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (seda ka juhul, kui CK sisaldus on ≤ 5 korda ULN). Lihassümptomite taandumisel ja CK väärtuste normaliseerumisel tuleb rosuvastatiini või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Asümptomaatiliste patsientide CK väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Väga harva on kirjeldatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) juhte statiinidega (sh rosuvastatiiniga) ravi ajal või pärast seda. Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustab kliiniliselt proksimaallihaste nõrkus ning kreatiinkinaasi taseme tõus seerumis, mis püsib statiinravi lõpetamisest hoolimata.

Kliinilistes uuringutes, kus rosuvastatiini manustati väikesele arvule patsientidele koos teiste ravimitega, ei ilmnenu tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia esinemissageduse suurenemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatide, sh gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi seenevastaste preparaatide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos mõnede HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb oht müopaatia tekkeks. Seetõttu ei ole rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegne kasutamine soovitatav. Enne rosuvastatiini kombineerimist fibraatide või niatsiiniga tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide taseme täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonidega seotud võimalike riskide vahekorda. 30 mg ja 40 mg rosuvastatiini annuste samaaegne kasutamine fibraatidega on vastunäidustatud (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiini ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge raske seisund, mis võib viidata müopaatialle või soodustada rbdomüolüüsi järgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire, kontrollimatud krambihood).

Roxiper'i ei tohi manustada samaaegselt fusidiinhappe süsteemse ravimvormiga või 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu fusidiinhappega. Kui süsteemset ravi fusidiinhappega peetakse oluliseks, tuleb nendel patsientidel ravi statiinidega katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Fusidiinhapet koos statiinidega saavatel patsientidel on teatatud rhabdomüolüüsi tekkest (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb soovitada võtta otsekohe arstiga ühendust, kui ilmnevad mis tahes lihaskrampid, valu või –helluse sümptomid.

Ravi statiinidega võib uuesti alustada seitse päeva pärast fusidiinhappe viimast annust.

Erandolukordades, kus on vajalik pikemaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Roxiper'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhupõhiselt ning hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Proteaasi inhibiitorid

Patsientidel, kes kasutavad rosuvastatiini samaaegselt erinevate proteaasi inhibiitoritega kombinatsioonis ritonaviiriga, on täheldatud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Kaaluda tuleb nii rosuvastatiini lipiidide taset langetavast toimest saadavat kasu proteaasi inhibiitoride kasutamisel HIV patsientidel kui ka rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni võimalikku suurenemist, kui proteaasi inhibiitoritega ravitavatel patsientidel alustatakse ravi rosuvastatiiniga või annuse ülespoole tiitrimise ajal. Samaaegne kasutamine koos proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud kohandatud rosuvastatiini annuse korral (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Perindopriili ja indapamiidiga seotud koostoimed

Samaaegset kasutamist ei soovitata:

Liitium: Liitiumi ja AKE inhibiitorite koosmanustamisel on täheldatud liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Tiasiiddiureetikumide samaaegsel kasutamisel võib veelgi suurene liitiumisisaldus ja AKE inhibiitoritega seotud liitiumi toksilisuse oht. Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni manustamist koos liitiumiga ei soovitata. Kui see kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel peab olema eriti ettevaatlik:

Baklofeen: Antihüpertensiivne toime tugevneb. Tuleb jälgida vererõhku ja neerufunktsiooni ning vajadusel kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (sh atsetüülsalitsüülhappe suurtes annustes): AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegsel kasutamisel võib suurene risk neerufunktsiooni halvenemise (sh võimalik äge neerupuudulikkus) ja seerumi kaaliumisisalduse languse tekkeks, eriti eelneva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, eriti eakatel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning

regulaarselt ravi ajal.

Samaaegsel kasutamisel on vajalik mõningane ettevaatus:

Imipramiini sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid: Antihüpertensiivse toime tugevnemine ja suurenenud risk ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks (aditiivne toime).

Perindopriiliga seotud koostoimed

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes RAAS monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia tekkeriski: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud:

Aliskireen: Diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk.

Kehavälised ravimeetodid: Kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiin-aferees dekstraansulfaadiga, suurendavad riski raskete anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.

Sakubitriil/valsartaan: AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Samaaegset kasutamist ei soovitata:

Aliskireen: Teistel patsientidel peale diabeetikute või neerukahjustusega patsientide suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi AKE-inhibiitorite ja angiotensiin-retseptori blokaatoritega: Kirjanduses on avaldatud, et diagnoositud aterosklerootilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeetikutel, kes saavad samaaegselt AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin-retseptori blokaatoreid, esineb ühe reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimiva ravimi võtmisega võrreldes sagedamini hüpotensiooni, sünkoop, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni halvenemist (sh äge neerupuudulikkus). Duaalblokaadi (nt kombineerides AKE-inhibiitorit angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb piirata vaid üksikjuhtudele, jälgides seejuures pidevalt neerufunktsiooni, kaaliumisisaldust ja vererõhku (vt lõik 4.4).

Estramustiin: Suurenenud risk kõrvaltoimete, nt angioneurootilise turse (angioödeem) tekkeks.

Kaaliumisäästvad diureetikumid (spironolaktoon, triamtereen eraldi või kombinatsioonis), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad: Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia (potentsiaalselt surmaga lõppev). Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või

amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka perindopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumisäästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole perindopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Ko-trimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool): Patsientidel, kes võtavad samaaegselt kotrimoksaasooli (trimetoprim/sulfametoksaasool), võib esineda suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel peab olema eriti ettevaatlik:

Antidiabeetilised ravimid (insuliin, hüpopglükeemilised sulfoonamiidid (teatatud kaptopriili ja enalapriiliga): Epidemioloogilised uuringud viitavad, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib põhjustada vere glükoosisisaldust langetavate ravimite suurenenud toimet, põhjustades hüpopglükeemia riski. See võib tõenäolisemalt ilmneda kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid: Diureetikume saavatel patsientidel, eriti neil, kellel on vedeliku ja/või soolade puudus, võib pärast ravi alustamist AKE-inhibiitoritega tekkida üleliigne vererõhu langus. Hüpotensiivset toimet saab vähendada, lõpetades eelnevalt ravi diureetikumidega, suurendades vedeliku või soolade tarbimist enne ravi alustamist perindopriiliga, seda nii madalate kui suuremate annuste korral.

Arteriaalse hüpertensiooni korral, mil eelnev ravi diureetikumidega võib olla tekitanud soola/vedeliku puuduse, tuleb enne ravi alustamist AKE-inhibiitoriga diureetikumravi lõpetada ja seejärel võib alustada ravi kaaliumi mittesäästva diureetikumiga või tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada madala annusega, suurendades seda järk-järgult.

Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada väga madalate annustega, võimalusel pärast vastava kaaliumi mittesäästva diureetikumi annuse vähendamist.

Kõikidel juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimeste nädalate jooksul jälgima neerufunktsiooni (kreatiniini tasemed).

Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon): Eplerenooni või spironolaktooni kasutamine annustes 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja koos madala annuse AKE-inhibiitoriga: II...IV klassi (NYHA) <40% väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel, kes on eelnevalt saanud AKE-inhibiitoreid ja lingudiureetikume, esineb potentsiaalselt eluohtliku hüperkaleemia risk, eriti juhul, kui ei järgita antud kombinatsiooni kohta käivaid annustamissoovitusi. Enne selle kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises. Ravi esimesel kuul on soovitatav kaleemia ja kreatinineemia pidev jälgimine üks kord nädalas ning seejärel üks kord kuus.

Ratsekadotriil: AKE inhibiitorid (sh perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Risk võib suureneada ratsekadotriili (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks) samaaegsel kasutamisel.

mTOR-i inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus): Angioödeemi risk võib olla suurenenud patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR-i inhibiitoreid (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel on vajalik mõningane ettevaatus:

Antihüpertensiivsed ained ja vasodilataatorid: Nende ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada perindopriili hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos nitroglütseriiniga ja teiste nitraatide või muude vasodilataatoritega võib vererõhku veelgi langetada.

Allopurinool, tsütostaatikumid või immuunosupressandid, süsteemsed glükokortikosteroidid või prokaiinamiid: Samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia tekke riski.

Anesteetilised ravimid: AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide hüpotensiivset toimet.

Kuld: Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad samaaegset ravi süstitava kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, sh perindopriiliga.

Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin): samaaegselt AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel vähendab gliptiin dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) aktiivsust, mistõttu suureneb angioödeemi risk.

Sümpatomimeetikumid: Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE-inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

Tsüklosporiin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Indapamiidiga seotud koostoimed

Samaaegsel kasutamisel peab olema eriti ettevaatlik:

Torsade de pointes't indutseerivad ravimid: Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi ettevaatlikult manustada koos ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes't*, nt IA klassi antiarütmilised ravimid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid); III klassi antiarütmilised ravimid (amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium, sotalool); mõned neuroleptikumid (kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin), bensamiidid (amisulpriid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid), butürofenoonid (droperidool, haloperidool), teised neuroleptikumid (pimosiid) ja muud ravimid, nagu bepridiil, tsisapriid, difemaniil, intravenoosne erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, moksifloksatsiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, intravenoosne vinkamiin, metadoon, astemisool, terfenadiin. Vajadusel tuleb ennetada ja korrigeerida madalat kaaliumisisaldust, samuti jälgida QT-intervalli.

Kaaliumisisaldust vähendavad ravimid (intravenoosne amfoteritsiin B, süsteemselt manustatavad glüko- ja mineralokortikoidid, tetrakosaktiid, stimuleeriva toimega lahtistid): Suurenenud risk madala kaaliumisisalduse tekkeks (aditiivne toime). Kaaliumisisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Eriti tähelepanelik peab olema südameglükosiidide kasutamisel. Kasutada tuleks mittestimuleeriva toimega lahtisteid.

Südameglükosiidid: Madala kaaliumisisalduse korral on suurem risk südameglükosiidide toksiliste toimete tekkeks. Kontrollida kaaliumisisaldust ja jälgida EKG-d, vajadusel korrigeerida ravi.

Samaaegsel kasutamisel on vajalik mõningane ettevaatus:

Metformiin: Diureetikumidest ja eriti lingudiureetikumidest tingitud funktsionaalse neerupuudulikkuse korral võib metformiini põhjustada laktatsidoosi. Kui plasma kreatiniinisaldus on meestel üle 15 mg/l (135 mikromooli/l) ja naistel üle 12 mg/l (110 mikromooli/l), ei tohi metformiini kasutada.

Joodi sisaldavad kontrastained: Diureetikumide põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurem oht ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, eriti kui kasutatakse suurtes annustes joodi sisaldavaid

kontrastaineid. Enne joodi sisaldava kontrastaine manustamist tuleb patsient rehüdreerida.

Kaltsium(soolad): Kaltsiumi vähenenud eritumise tõttu uriiniga võib kaltsiumisisaldus suurened.

Tsüklosporiin, takroliimus: Kreatiniinisalduse suurenemise risk (ilma et muutuks ringleva tsüklosporiini sisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja veepuudust.

Kortikosteroidid, tetrakosaktiid (süsteemsed): Antihüpertensiivse toime vähenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).

Rosuvastatiiniga seotud koostoimed

Samaaegselt kasutatavate ravimite toime rosuvastatiinile

Transportvalkude inhibiitorid: Rosuvastatiin on teatud transportvalkude, sh maksarakkudesse haaramist vahendava transporteri OATP1B1 ja väljavoolu vahendava transporteri BCRP substraat. Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis on nende transportvalkude inhibiitorid, võib suurened rosuvastatiini plasmakontsentratsioon ja müopaatia risk (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

Tsüklosporiin: Rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga olid rosuvastatiini AUC väärtused keskmiselt seitse korda suuremad tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtustest (vt tabel 1). Rosuvastatiin on vastunäidustatud samaaegselt tsüklosporiini saavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei põhjustanud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni muutusi.

Proteaasi inhibiitorid: Kuigi täpne koostoime mehhanism on teadmata, võib samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine oluliselt suurendada rosuvastatiini ekspositsiooni (vt tabel 1). Näiteks ilmnes farmakokineetilises uuringus, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenesid rosuvastatiini tasakaaluseisundi AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu kolm ja seitse korda. Rosuvastatiini ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombinatsiooni samaaegset kasutamist võib kaaluda pärast hoolikat rosuvastatiini annuse kohandamist, mis põhineb rosuvastatiini ekspositsiooni oodataval tõusul (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5 tabel 1).

Gemfibrosiil ja teised lipiidide sisaldust vähendavad ravimid: Rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini C_{max} ja AUC kaks korda (vt lõik 4.4). Koostoimeuuringutest saadud andmete alusel ei ole oodata farmakokineetiliselt oluliste koostoimete teket fenofibraadiga, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmned. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses (≥ 1 g ööpäevas) manustatud niatsiini (nikotiinhape) kasutamisel koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkeoht, sest nimetatud ravimid võivad põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini annused 30 mg ja 40 mg on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.4). Antud patsiendid peavad samuti alustama ravi 5 mg-ga.

Esetimiib: 10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegne kasutamine viis rosuvastatiini AUC 1,2-kordse tõusuni hüperkolesteroleemiaga isikutel (tabel 1). Siiski ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet rosuvastatiini ja esetimiibi vahel ning sellega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Antatsiidid: Rosuvastatiini samaaegne manustamine koos alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidi suspensioonidega viis rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemiseni ligikaudu 50% võrra. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

Erütromütsiin: Rosuvastatiini ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel vähenes rosuvastatiini AUC 20% ja C_{max} 30%. Selle koostoime põhjuseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika

elavnemine.

Tsütokroom P450 ensüümid: *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 isoensüüme. Lisaks metaboliseerub rosuvastatiin nende isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Seetõttu ei ole oodata tsütokroom P450 vahendusel tekkivaid koostoimeid. Ei ole täheldatud rosuvastatiini kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga.

Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1): Kui rosuvastatiini on vaja kasutada koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini ekspositsiooni, tuleb rosuvastatiini annuseid kohandada. Rosuvastatiini algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui eeldatav plasmakontsentratsiooni tõus on ligikaudu 2-kordne või kõrgem. Rosuvastatiini maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks rosuvastatiini 40 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavat (ilma teiste ravimiteta), näiteks 20 mg rosuvastatiini koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja 10 mg rosuvastatiini koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

Tabel 1. Samaaegselt manustatud ravimite mõju rosuvastatiini ekspositsioonile (AUC; kahanevas järjekorras), andmed avaldatud kliinilistest uuringutest

| Koostoimet omava ravimi annustamis skeem | Rosuvastatiini annustamis skeem | Rosuvastatiini AUC muutus* |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
| Tsüklosporiin 75...200 mg kaks korda ööpäevas, 6 kuud | 10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva | 7,1-kordne ↑ |
| Regorafeniib 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva | 5 mg, ühekordne annus | 3,8-kordne ↑ |
| Atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva | 10 mg, ühekordne annus | 3,1-kordne ↑ |
| Simepreviir 150 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 10 mg, ühekordne annus | 2,8-kordne ↑ |
| Velpatasviir 100 mg üks kord ööpäevas | 10 mg, ühekordne annus | 2,7-kordne ↑ |
| Ombitasviir 25 mg/paritapreviir 150 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas/dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva | 5 mg, ühekordne annus | 2,6-kordne ↑ |
| Grasopreviir 200 mg/elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva | 10 mg, ühekordne annus | 2,3-kordne ↑ |
| Glekapreviir 400 mg/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 2,2-kordne ↑ |
| Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 17 päeva | 20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 2,1-kordne ↑ |
| Klopidogreeli 300 mg küllastusannus, millele järgneb 75 mg manustamine 24 tunni möödudes | 20 mg, ühekordne annus | 2-kordne ↑ |
| Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva | 80 mg, ühekordne annus | 1,9-kordne ↑ |
| Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva | 10 mg, ühekordne annus | 1,6-kordne ↑ |
| Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva | 10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 1,5-kordne ↑ |
| Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 11 päeva | 10 mg, ühekordne annus | 1,4-kordne ↑ |
| Dronedaroon 400 mg kaks korda ööpäevas | Andmed puuduvad | 1,4-kordne ↑ |

| | | |
|--|-----------------------------------|----------------|
| Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva | 10 mg, ühekordne annus | 1,4-kordne ↑** |
| Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva | 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva | 1,2-kordne ↑** |
| Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva | 10 mg, ühekordne annus | ↔ |
| Aleglitasaar 0,3 mg, 7 päeva | 40 mg, 7 päeva | ↔ |
| Silümarin 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva | 10 mg, ühekordne annus | ↔ |
| Fenofibraat 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva | 10 mg, 7 päeva | ↔ |
| Rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva | 20 mg, ühekordne annus | ↔ |
| Ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva | 80 mg, ühekordne annus | ↔ |
| Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva | 80 mg, ühekordne annus | ↔ |
| Eritromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva | 80 mg, ühekordne annus | 20% ↓ |
| Baikaliin 50 mg kolm korda ööpäevas, 14 päeva | 20 mg, ühekordne annus | 47% ↓ |

*x-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koosmanustamisel ja ainult rosuvastatiini manustamisel saadud vastavate väärtuste vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des, näitavad protsentuaalset erinevust rosuvastatiini monoterapia puhul saadud vastavast väärtusest. Tõus on märgitud kui “↑”, muutuseta kui “↔”, langus kui “↓”.

**Mõned koostoimeuuringud on läbi viidud rosuvastatiini erinevate annustega, tabelis on toodud kõige olulisem suhe.

Rosuvastatiini toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

K-vitamiini antagonistid: Samaaegselt K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või muud kumariini tüüpi antikoagulandid) kasutataval patsientidel võib rosuvastatiini, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalised Ratio*, INR) väärtuste tõus. Rosuvastatiiniga ravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i vastav jälgimine.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid/hormoonasendusravi: Rosuvastatiini kasutamisel koos suukaudse rasestumisvastase preparaadiga suurenes etinüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni suurenemist tuleb silmas pidada rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi muutusi ei ole spetsiaalselt uuritud, mistõttu ei saa välistada sarnast toimet. Samas on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samal ajal kasutanud ja hästi talunud.

Teised ravimid:

Digoksiin: Koostoimete uuringutest saadud andmete alusel ei ole digoksiiniga oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Fusidiinhape: Müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk võib suurenedada samaaegsel fusidiinhappe süsteemsel manustamisel koos statiinidega. Selle koostoime (farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) mehhanism on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh surmaga lõppenud juhud).

Kui ravi süsteemse fusidiinhaptega on vajalik, tuleb ravi rosuvastatiiniga katkestada kogu fusidiinhaptega ravi ajaks. Vt ka lõik 4.4.

Lapsed

Koostoimete esinemise kohta lastel ei ole andmeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Roxiper on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Rasedus

AKE inhibiitoreid ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on AKE inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril ei ole olnud veenvad; siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud.

Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Teadaolevalt on ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel fetotoksiline (põhjustab neerufunktsiooni langust, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ja põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Indapamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Tiasiidide pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal plasmamahu vähenemist, samuti väheneb verevool platsentasse, mis võib põhjustada fetoplasentaarset isheemiat ja kasvupeetust. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Et kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arenguks hädavajalikud, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegsest kasutamisest saadava võimaliku kasu. Loomkatsetest saadud andmeid reproduktiivtoksilisuse kohta on piiratud hulgal (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Imetamine

Roxiper on imetamise ajal vastunäidustatud.

Kuna ei ole saadaval infot perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole perindopriil soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutuse profiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Andmed indapamiidi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Võib ilmnedä ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes ja hüpokaleemia. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mida on imetamise ajal seostatud piimatootmise vähenemise või isegi lakkamisega..

Indapamiid on imetamise ajal vastunäidustatud.

Rosuvastatiin eritub rottide piima. Andmed rosuvastatiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Perindopriil ja indapamiid

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud mõju emaste ja isaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3). Toimeid inimese fertiilsusele ei ole oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Roxiper ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida individuaalsed reaktsioonid, eriti ravi alguses või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Uuringuid rosuvastatiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Kuid ravimi farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole rosuvastatiini vastav toime tõenäoline. Sõidukijuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võib tekkida peeringlus.

Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime väheneda.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on:

- perindopriiliga seotud: peeringlus, peavalu, paresteesia, düsgeusia, nägemiskahjustus, vertiigo, tinnitus, hüpotensioon, köha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, sügelus, lööve, lihaskrambid ja astenia.
- indapamiidiga seotud: peamiselt dermatoloogilised ülitundlikkusreaktsioonid isikutel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide ning makulopapuloosse lööbe tekkeks.

b. Kõrvaltoimete tabel

Ravi ajal võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid ning need on reastatud järgmise esinemissageduse alusel:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus | | |
|---|-------------------------------|-----------------|------------|---------------|
| | | Perindopriil | Indapamiid | Rosuvastatiin |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Riniit | Väga harv | - | - |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Eosinofiilia | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Agranulotsütoos (vt lõik 4.4) | Väga harv | Väga harv | - |
| | Aplastiline aneemia | - | Väga harv | - |
| | Pantsütopeenia | Väga harv | - | - |
| | Leukopeenia | Väga harv | Väga harv | - |
| | Neutropeenia (vt lõik 4.4) | Väga harv | - | - |
| | Hemolüütiline aneemia | Väga harv | Väga harv | - |
| Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4) | Väga harv | Väga harv | Harv | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------|-----------|-----------|
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkus (reaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised, patsientidel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide tekkeks) | - | Sage | Harv |
| Endokriinsüsteemi häired | <i>Diabetes mellitus¹</i> | - | - | Sage |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5) | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4) | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Hüponatreemia (vt lõik 4.4) | Aeg-ajalt* | Teadmata | - |
| | Hüperkaltseemia | - | Väga harv | - |
| | Kaaliumipuudus koos hüpokaleemiaga, eriti tõsine teatud kõrge riskiga populatsioonidel (vt lõik 4.4) | - | Teadmata | - |
| Psühhiaatrilised häired | Meeleolu muutused | Aeg-ajalt | - | - |
| | Unehäired | Aeg-ajalt | - | Teadmata |
| | Segasus | Väga harv | - | - |
| | Depressioon | - | - | Teadmata |
| Närvisüsteemi häired | Pearinglus | Sage | - | Sage |
| | Peavalu | Sage | Harv | Sage |
| | Paresteesia | Sage | Harv | - |
| | Düsgeusia | Sage | - | - |
| | Uimasus | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Sünkoop | Aeg-ajalt* | Teadmata | - |
| | Perifeerne neuropaatia | - | - | Teadmata |
| | Polüneuropaatia | - | - | Väga harv |
| | Mälukaotus | - | - | Väga harv |
| | Insult, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4) | Väga harv | - | - |
| | Hepaatilise entsefalopaatia tekke tõenäosus maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4) | - | Teadmata | - |
| | Silma kahjustused | Nägemiskahjustus | Sage | Teadmata |
| Müopia (vt lõik 4.4) | | - | Teadmata | - |
| Hägune nägemine | | - | Teadmata | - |
| Äge suletudnurga glaukoom | | - | Teadmata | - |
| Silma soonkesta efusioon | | - | Teadmata | - |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Vertiigo | Sage | Harv | - |
| | Tinnitus | Sage | - | - |
| Südame häired | Palpitatsioonid | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Tahhükardia | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Stenokardia (vt lõik 4.4) | Väga harv | - | - |
| | Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade fibrillatsioon) | Väga harv | Väga harv | - |

| | | | | |
|---|--|------------|-----------|-----------|
| | Müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4) | Väga harv | - | - |
| | <i>Torsade de pointes</i> (potentsiaalselt letaalne) (vt lõigud 4.4 ja 4.5) | - | Teadmata | - |
| Vaskulaarsed häired | Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed) (vt lõik 4.4) | Sage | Väga harv | - |
| | Vaskuliit | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Raynaud' fenomen | Teadmata | - | - |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Köha (vt lõik 4.4) | Sage | - | Teadmata |
| | Düspnoe | Sage | - | Teadmata |
| | Bronhospasm | Aeg-ajalt | - | - |
| | Eosinofiilne kopsupõletik | Väga harv | - | - |
| Seedetrakti häired | Kõhuvalu | Sage | - | Sage |
| | Kõhukinnisus | Sage | Harv | Sage |
| | Kõhulahtisus | Sage | - | Teadmata |
| | Düspepsia | Sage | - | - |
| | Iiveldus | Sage | Harv | Sage |
| | Oksendamine | Sage | Aeg-ajalt | - |
| | Suukuivus | Aeg-ajalt | Harv | - |
| | Pankreatiit | Väga harv | Väga harv | Harv |
| Maksa ja sapiteede häired | Hepatiit (vt lõik 4.4) | Väga harv | Teadmata | Väga harv |
| | Maksafunktsiooni häired | - | Väga harv | - |
| | Kollatõbi | - | - | Väga harv |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sügelus | Sage | - | Aeg-ajalt |
| | Lööve | Sage | - | Aeg-ajalt |
| | Makulopapuloosne lööve | - | Sage | - |
| | Urtikaaria (vt lõik 4.4) | Aeg-ajalt | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Angioödeem (vt lõik 4.4) | Aeg-ajalt | Väga harv | - |
| | Purpur | - | Aeg-ajalt | - |
| | Hüperhidroos | Aeg-ajalt | - | - |
| | Valgustundlikkuse reaktsioon | Aeg-ajalt* | Teadmata | - |
| | Pemfigoid | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Psoriaasi süvenemine | Harv* | - | - |
| | Multiformne erüteem | Väga harv | - | - |
| | Toksiline epidermaalne nekrolüüs | - | Väga harv | - |
| | Stevensi-Johnsoni sündroom | - | Väga harv | Teadmata |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Lihaskrambid | Sage | - | - |
| | Olemasoleva dissemineeritud erütematoosse luupuse võimalik ägenemine | - | Teadmata | - |
| | Artralgia | Aeg-ajalt* | - | Väga harv |
| | Müalgia | Aeg-ajalt* | - | Sage |
| | Müopaatia (sh müosiit) | - | - | Harv |
| | Rabdomüolüüs | - | - | Harv |
| | Luupusesarnane sündroom | - | - | Harv |
| | Lihastreband | - | - | Harv |
| Kõõluskahjustused, mõnikord | - | - | Teadmata | |

| | | | | |
|--|--|------------|-----------|-----------|
| | tüsistunud rebendiga | | | |
| | Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia | - | - | Teadmata |
| Neerude ja kuseteede häired | Neerupuudulikkus | Aeg-ajalt | - | - |
| | Äge neerupuudulikkus | Väga harv | Väga harv | - |
| | Hematuuria | | | Väga harv |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Erektsioonihäired | Aeg-ajalt | - | |
| | Günekomastia | - | | Väga harv |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia | Sage | - | Sage |
| | Rinnavalu | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Halb enesetunne | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Perifeerne turse | Aeg-ajalt* | - | Teadmata |
| | Pürektsia | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Väsimus | - | Harv | - |
| Uuringud | Vere ureasisalduse tõus | Aeg-ajalt* | - | |
| | Vere kreatiinisalduse tõus | Aeg-ajalt* | - | - |
| | Vere bilirubiinisalduse tõus | Harv | - | - |
| | Maksaensüümide aktiivsuse tõus | Harv | Teadmata | Harv |
| | Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine (vt lõik 4.4) | Väga harv | - | |
| | Vere glükoosisalduse tõus | - | Teadmata | Sage |
| | Vere kusi happesisalduse tõus | - | Teadmata | - |
| | QT-pikenemine EKG-l (vt lõigud 4.4 ja 4.5) | - | Teadmata | - |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Kukkumine | Aeg-ajalt* | - | - |

* Esinemissagedus arvatud kliinilistest uuringutest saadud spontaansete kõrvaltoimeteatiste põhjal.

¹ Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu vere glükoosiväärtus $\geq 5,6$ mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide taseme tõus, hüpertensiooni anamnees) olemasolust või puudumisest.

Teiste AKE-inhibiitorite kasutamisel on teatatud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (SIADH) tekkest. SIADH on AKE-inhibiitorite, sh perindopriili ravi käigus väga harva tekkida võiv komplikatsioon.

Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, tundub kõrvaltoimete esinemissagedus olema annusest sõltuv.

Rosuvastatiiniga seotud lisainformatsioon

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Toimed neerudele: Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Valgusisalduse suurenemist uriinis (negatiivsest või jälgedest positiivseks ++ või enam) esines 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel mingil ajal alla 1%-l patsientidest ja 40 mg kasutamisel ligikaudu 3%-l patsientidest. 20 mg annuse kasutamisel saenes vähesel määral nihe negatiivsest leust positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuuria iseenesest ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete andmete ülevaade ei ole tuvastanud põhjuslikku seost proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel.

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, aga kliiniliste uuringute andmetest

lähtuvalt on selle esinemissagedus väike.

Toimed skeletilihastele: Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kõikide annuste ja eriti 20 mg ületavate annuste kasutamisel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgia, müopaatiat (sealhulgas müosiiti) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma.

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist veres, mis enamasti oli kerge, asümptomaatiline ja mööduv. Ravi tuleb katkestada, kui CK sisaldus on oluliselt suurenenud (üle viie korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

Toimed maksale: Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on väikesel arvul rosuvastatiini kasutatavatest patsientidest täheldatud annusest sõltuvat maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte on olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduva iseloomuga.

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- seksuaalfunktsiooni häired;
- väga harvad interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüsist, neerude ja maksaga seotud tõsistest kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) teatamise sagedus on 40 mg annuse kasutamisel suurem.

Lapsed

52-nädalases kliinilises uuringus oli lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgselt tekkinud lihaskaebusi (vt lõik 4.4). Muus osas oli rosuvastatiini ohutuse profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise kõige sagedasem kõrvaltoime on hüpotensioon, mis võib vahel esineda samaaegselt iivelduse, oksendamise, lihaskrampide, pearingluse, unisuse, segasuse, anuuriani progresseeruda võiva oliguuriaga (hüповoleemiast tingitud). Võivad esineda ka soolade- ja veetasakaalu häired (madal naatriumi- ja kaaliumisisaldus).

Ravi

Üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta tarvitusele toetavad meetmed. Esimeseks ravivõtteks peaks olema manustatud ravimi(te) kiire eemaldamine maoloputuse ja/või söepreparaatide manustamise teel. Seejärel tuleks haiglas püüda taastada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu kuni nende näitajate normaliseerumiseni. Kui tekib raske hüpotensioon, tuleb patsient paigutada lamavasse asendisse, pea madalamale. Vajadusel võib manustada kas intravenoosselt füsioloogilist lahust või kasutada mõnda teist meetodit vere mahu taastamiseks. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja kreatiinkinaasi väärtusi.

Perindopriilaat, perindopriili aktiivne vorm, on eemaldatav dialüüsi teel (vt lõik 5.2). Rosuvastatiini puhul ei ole hemodialüüsist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised HMG-CoA- reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonid, ATC-kood: C10BX13.

Roxiper on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori perindopriilertbutüülamiini soola, klorosulfamotüül-diureetikumi indapamiidi ning selektiivse ja konkureeriva iseloomuga HMG-CoA reduktaasi inhibiitori rosuvastatiini kombinatsioonpreparaat. Ravimi farmakoloogilised omadused tulenevad selles sisalduvatest toimeainetest eraldi võetuna ning neile lisandub perindopriili ja indapamiidi kombineerimisel tekkiv aditiivne-sünergistlik toime.

Toimemehhanism

Perindopriiliga seotud

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimel tekib angiotensiin I-st vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II. Lisaks stimuleerib ensüüm neerupealiste koores aldosterooni sekretsiooni ja vasodilatatiivse toimega bradükiniini lagunemist inaktiivseteks heptapeptiidideks.

Ravimi toimest on tingitud:

- aldosterooni sekretsiooni vähenemine;
- plasma reniini aktiivsuse tõus, mis on tingitud sellest, et aldosteroon ei edasta enam negatiivse tagasiside signaale;
- perifeerse resistentsuse langus. See toime on väljendunud lihaste ja neerude veresoonkonnas ning pikaajalise ravi korral ei kaasne sellega soolade ja vee peetust või reflektorset tahhükardiat.

Perindopriili antihüpertensiivne toime on olemas ka nendel patsientidel, kellel reniini sisaldus on madal või normis.

Perindopriili toime on tingitud tema aktiivsest metaboliidist perindopriiladist. Teised metaboliidid ei ole aktiivsed.

Perindopriil vähendab südame töökoormust:

- tänu veenide vasodilatatsioonile. See toime on ilmselt tingitud prostaglandiinide metabolismi muutustest: eelkoormuse vähenemine;
- kogu perifeerse resistentsuse vähenemine: järelkoormuse vähenemine.

Südamepuudulikkusega patsientidel teostatud uuringud on näidanud, et:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk väheneb;
- kogu perifeerne vaskulaarne resistentsus väheneb;
- südame väljutusmaht suureneb ja südame indeks paraneb;
- lokaalne verevool lihastes paraneb.

Koormustestide tulemused on samuti paranenud.

Indapamiidiga seotud

Indapamiid on indoolringi sisaldav sulfoonamiidi derivaat, mis on farmakoloogiliselt sarnane tiasiiddiureetikumidega. Indapamiid pärsib naatriumi tagasiimendumist neerukooses. Indapamiid suurendab naatriumi ja kloriidide ning vähemal määral kaaliumi ja magneesiumi eritumist uriiniga. Selle tulemusena suureneb uriinieritus ja alaneb vererõhk.

Rosuvastatiiniga seotud

Rosuvastatiin on selektiivne ja konkureeriva iseloomuga HMG-CoA reduktaasi inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on kolesterooli sünteesis olulisim ensüüm, mis konverteerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül koensüüm A kolesterooli eellaseks mevalonaadiks. Rosuvastatiini vere kolesteroolisisaldust vähendava toime peamine koht on maks.

Rosuvastatiini toimel suureneb maksarakkude pinnal LDL-retseptorite arv, mille tulemusena suureneb maksa jõudva LDL-i hulk ja katabolism. Rosuvastatiin pärsib ka VLDL-i sünteesi maksas, vähendades

seeläbi veres ringlevate VLDL-i ja LDL-i osakeste üldarvu.

Farmakodünaamilised toimed

Perindopriili/indapamiidiga seotud

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest alandab perindopriil/indapamiid annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel. See antihüpertensiivne toime kestab 24 tundi. Vererõhu alanemine saavutatakse vähem kui 1 kuu pärast ravi alustamist ning selle toime nõrgenemist ei ole täheldatud. Ravi katkestamisel ei teki tagasilöögi efekti. Kliinilistes uuringutes leiti, et perindopriili ja indapamiidi kooskasutamisel oli vererõhku alandav toime tugevam kui neid eraldi manustades.

Mitmekeskeselises, randomiseeritud, topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus (PICXEL) hinnati ehkardiograafia abil perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni toimet vasaku vatsakese hüpertroofiale (*left ventricular hypertrophy*, LVH) võrreldes enalapriili monoterapiaga. Uuringus PICXEL randomiseeriti LVH (defineerituna vasaku vatsakese massi indeksina (*left ventricular mass index*, LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ meestel ja $>100 \text{ g/m}^2$ naistel) hüpertensiivsed patsiendid üheaastaseks raviks kas perindopriilertbutüülamiini 2 mg/indapamiidi 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg üks kord ööpäevas). Annust kohandati vastavalt saavutatud vererõhu väärtustele, kuni perindopriilertbutüülamiini annuseni 8 mg ja indapamiidi annuseni 2,5 mg ning enalapriili annuseni 40 mg üks kord ööpäevas. Ainult 34% uuritavatest said raviks jätkuvalt perindopriilertbutüülamiini 2 mg/indapamiidi 0,625 mg (*versus* 20% 10 mg enalapriili).

Ravi lõppedes vähenes randomiseeritud patsientidel LVMI oluliselt rohkem perindopriili/indapamiidi rühmas ($-10,1 \text{ g/m}^2$) kui enalapriili rühmas ($-1,1 \text{ g/m}^2$). LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$). Parem LVMI-d vähendav toime avaldus 8 mg perindopriili/2,5 mg indapamiidi annuse puhul.

Süstoolse vererõhu hinnanguline rühmadevaheline keskmine erinevus kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis oli $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) ja diastoolse vererõhu keskmine erinevus oli vastavalt $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$), mis näitab, et süstoolne/diastoolne vererõhk langes perindopriil/indapamiidi rühmas oluliselt rohkem.

Perindopriiliga seotud

Perindopriil toimib kõigi hüpertensiooni raskusastmete korral: kergest mõõduka või raskeni. Süstoolse ja diastoolse vererõhu langus on täheldatav nii lamavas kui seisvas asendis.

Ühekordse annuse manustamise järgselt tekkiv vererõhu langus on maksimaalne 4...6 tundi pärast manustamist ja toime kestab üle 24 tunni.

Angiotensiini konverteeriv ensüüm on blokeeritud ligikaudu 80% ulatuses ka 24 tundi pärast ravimi manustamist.

Ravile reageerivatele patsientidel normaliseerub vererõhk ühekuulise ravimi kasutamise järel ja see toime püsib ilma toime nõrgenemiseta (tahhüfülaksia).

Ravi katkestamine ei põhjusta hüpertensiooni osas tagasilöögi fenomeni.

Perindopriilil on vasodilatatiivne toime ning see taastab peamiste arteriaalsete veresoonte elastsuse, korrigeerib resistentsust tagavate arterite histomorfomeetrilisi muutusi ja vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat. Vajadusel lisatav tiasiiddiureetikum põhjustab aditiivset sünergismi.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori ja tiasiiddiureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis on seotud ainult diureetikumi kasutamisega.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed
Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *Telmisartan* *Alone* *and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südame- või ajuveresoonkonna haigusega või II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas II tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteeraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Indapamiidiga seotud

Indapamiidil on monoteerapiana kasutades vererõhku alandav toime, mis kestab 24 tundi. See toime ilmneb annuste puhul, mille kasutamisel diureetiline toime on minimaalne.

Ravimi vererõhku langetav toime on proportsionaalne arteriaalse süsteemi elastsuse paranemise ning kogu perifeerse resistentsuse vähenemisega. Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat. Tiasiiddiureetikumi ja tiasiidiga sarnase diureetikumi annuse suurendamisel saavutab nende ravimite vererõhku langetav toime platoo, samal ajal kui kõrvaltoimed sagenevad ja süveneb nende raskusaste. Kui ravi ei ole efektiivne, ei tohi annust suurendada.

On tõestatud, et nii lühiajalise, keskmise pikkusega kui pikaajalise ravi jooksul indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide metabolismi: triglütseriidide, LDL-kolesterooli ja HDL-kolesterooli;
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, isegi mitte hüpertensiooniga diabeeti põdevatel patsientidel.

Rosuvastatiiniga seotud

Rosuvastatiin vähendab suurenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust veres. Samuti vähendab rosuvastatiin ApoB, mitte-HDL-kolesterooli, VLDL-kolesterooli, VLDL-TG ja suurendab ApoA-I (vt tabel 3) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimel vähenevad ka LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli, üldkolesterooli/HDL-kolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

Tabel 3. Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp IIA ja IIB) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetega).

| Annus | N | LDL-C | Üld-C | HDL-C | TG | Mitte-HDL-C | ApoB | ApoA-I |
|-----------|----|-------|-------|-------|-----|-------------|------|--------|
| Platseebo | 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 |

Terapeutiline toime ilmneb 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest toimest saavutatakse tavaliselt 2 nädala jooksul. Maksimaalne toime saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja säilib pärast seda.

Rosuvastatiin on efektiivne hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel (koos kaasuva hüpertriglütserideemiaga kui ka ilma) sõltumata rassist, soost või vanusest, samuti spetsiifilistes populatsioonides, näiteks diabeedihaiaged või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

Kolmanda faasi uuringute summaarsel andmetel saavutati rosuvastatiini kasutamisel enamikel IIA ja

IIB tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l) Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (*European Atherosclerosis Society*, 1988) poolt seatud ravieesmärgid: rosuvastatiini annuse 10 mg korral saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres < 3 mmol/l) ligi 80%-l patsientidest.

Ühes suures uuringus 435 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil kasutati rosuvastatiini annuses 20 mg kuni 80 mg, mida tiiriti ravitoimest sõltumatult. Kõikidel annustel oli soodne toime lipiidide näitajatele ning ravi sihtmärkidele. Pärast ööpäevaannuse tiitrimist annuseni 40 mg (12-nädalane ravi) vähenes LDL-C 53%. EAS juhtnööridele vastavad LDL-C väärtused (<3 mmol/l) saavutati 33%-l juhtudest.

Forsseeritud tiitrimisega avatud uuringus hinnati 42-l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil (sh 8 last) reageerimist ravile rosuvastatiini annustega 20...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas vähenes LDL-kolesterooli kontsentratsioon keskmiselt 22%.

Väikese patsientide arvuga läbiviidud uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile täheldatud aditiivset vere triglütseriidide sisaldust vähendavat toimet ja samaaegsel kasutamisel koos niatsiiniga aditiivset HDL-kolesterooli sisaldust suurendavat toimet (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõve väikese riskiga (määratletud kui Framinghami risk < 10% 10 aasta jooksul) isikut vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli sisaldus veres oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), kuid subkliiniline ateroskleroos oli diagnoositud unearterite *intima media* paksuse (*Carotid Intima Media Thickness*, CIMT) mõõtmisel. Patsiendid randomiseeriti kaheks aastaks rosuvastatiini rühma (40 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Rosuvastatiin aeglustas oluliselt platseeboga võrreldes unearteri 12 mõõtmiskoha maksimaalse CIMT suurenemist $-0,0145$ mm aastas (95% usaldusvahemik: $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$). Rosuvastatiini rühmas oli muutus võrreldes lähteväärtusega $-0,0014$ mm aastas ($-0,12\%$ aastas; mitteoluline), platseebo rühmas ilmnis haiguse progresseerumine $+0,0131$ mm aastas ($1,12\%$ aastas; $p < 0,0001$). Otsest korrelatsiooni CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemise vahel ei ole leitud. Uuringus METEOR osalesid südame isheemiatõve väikese riskiga isikud ja see ei esinda rosuvastatiini 40 mg kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga haigetel, kellel on suur kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*) uuring:

Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini mõju tõsiste ateroskleroosilise kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemusele 17802 mehel (≥ 50 aastased) ja naisel (≥ 60 aastased).

Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kus võeti platseebot ($n=8901$) või 20 mg rosuvastatiini ($n=8901$) üks kord ööpäevas ning osalejaid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

LDL-kolesterooli kontsentratsioon vähenes rosuvastatiini rühmas platseeboga võrreldes 45% ($p < 0,001$).

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses $>20\%$; 1558 patsienti) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini manustamisel kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus märkimisväärselt enam kui platseebo võtjatel ($p=0,028$). Absoluutne riski langus sündmuste sageduse määras 1000 patsiendi-aasta kohta oli 8,8. Selles kõrge riski rühmas üldine suremus ei muutunud ($p=0,193$). Kõrge riskiga patsientide alarühma (SCORE riskiskoor uuringu alguses 5%; 9302 patsienti, sh üle 65-aastased) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus märkimisväärselt ($p=0,0003$), kui võrrelda platseeboga. Absoluutne riski langus sündmuste sageduse määras 1000 patsiendiaasta kohta oli 5,1. Selles kõrge riski rühmas üldine suremus ei muutunud ($p=0,076$).

JUPITER uuringus katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 6,6% rosuvastatiini ning 6,2% platseebo rühma patsienti. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati, olid: müalgia (0,3% rosuvastatiin, 0,2% platseebo), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiin, 0,02% platseebo) ja nahalööve (0,02% rosuvastatiin, 0,03% platseebo). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida oli platseeboga sama palju või sagedamini, olid kuseteede infektsioonid (8,7% rosuvastatiin, 8,6% platseebo), nasofarüngiit (7,6% rosuvastatiin, 7,2% platseebo), seljavalu (7,6% rosuvastatiin, 6,9% platseebo) ja müalgia (7,6% rosuvastatiin, 6,6% platseebo).

Lapsed

Puuduvad andmed Roxiper'i kasutamise kohta lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Perindopriiliga seotud

Imendumine ja biosaadavus

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järel kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 1 tund.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaat seondub plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (see on kontsentratsioonist sõltuv), 20% ulatuses.

Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim. Kakskümmend seitse protsenti manustatud perindopriilist jõuab vereringesse aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile tekib veel viis inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul. Kuna toit vähendab perindopriili muutmist perindopriilaadiks ja sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleb perindopriili ühekordne suukaudne ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga ja mitteseotud fraktsiooni terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu tasakaalukontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

On tõestatud, et perindopriili annus ja selle kontsentratsioon plasmas on lineaarselt seotud.

Eakad

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse korral on soovitatav annuse kohandamine sõltuvalt kahjustuse raskusest (kreatiniini kliirens).

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Tsirroos

Perindopriili farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Indapamiidiga seotud

Imendumine

Indapamiid imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub inimestel ligikaudu 1 tund pärast ravimi suukaudset manustamist.

Jaotumine

Ravim seondub 79% ulatuses plasmavalkudega.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 14...24 tundi (keskmiselt 18 tundi). Korduval manustamisel kumulatsiooni ei toimu. Põhiliselt eritub inaktiivsete metaboliitidena uriini (70% manustatud annusest) ja väljaheitega (22%).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole farmakokineetika muutunud.

Rosuvastatiiniga seotud

Imendumine

Rosuvastatiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 5 tundi pärast suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 20%.

Jaotumine

Rosuvastatiin haaratakse ulatuslikult maksakoesse, kus on kolesterooli sünteesi ja LDL-kolesterooli kliirensi peamine koht. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

Rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral (ligikaudu 10%). *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused näitavad, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 vahendusel vaid vähesel määral. Peamiselt osales rosuvastatiini metabolismis isoensüüm CYP2C9, kusjuures isoensüümidel 2C19, 3A4 ja 2D6 oli vähemoluline osa. Peamised tuvastatud metaboliidid on N-desmetüül- ja laktoonvormid. N-desmetüülmetaboliidi efektiivsus moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini omast, kusjuures laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest põhjustab rosuvastatiin.

Eritumine

Ligikaudu 90% suukaudselt manustatud rosuvastatiini annusest eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) roojaga, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatu kujul eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 20 tundi. Annuse suurenedes eliminatsiooni poolväärtusaeg ei pikene. Geomeetriline keskmine plasmakliirens on ligikaudu 50 liitrit/tunnis (variatsioonikoefitsient 21,7%). Nagu ka teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, jõuab rosuvastatiin maksa rakumembraani transportvalgu OATP-C vahendusel. See transportvalk etendab olulist osa ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi korduval manustamisel ööpäevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

Vanus ja sugu

Vanusel või sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale täiskasvanutel. Rosuvastatiini farmakokineetika perekondliku heterosügootse hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel oli sarnane või madalam täiskasvanud vabatahtlikel täheldatuga (vt *Lapsed* allpool).

Rass

Farmakokineetika uuringud näitavad rosuvastatiini AUC ja C_{max} mediaanväärtuste ligikaudu kahekordset suurenemist Aasia päritolu isikutel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja

korealased) võrreldes valge rassi esindajatega. Aasia-India päritolu isikutel on AUC ja C_{max} mediaanväärtused ligikaudu 1,3 korda suuremad. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetika erinevusi valge rassi ja mustanahaliste vahel.

Neerukahjustus

Erineva raskusastmega neerukahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei olnud kergel kuni mõõdukal neeruhaigusel mõju rosuvastatiini või selle N-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioonile plasmas. Raske neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) oli rosuvastatiini plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlikega võrreldes 3 korda suurenenud ja N-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon 9 korda suurenenud. Hemodialüüsravi saavatel patsientidel ületas rosuvastatiini püsiseisundi plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

Maksakahjustus

Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbi viidud uuringus ei ilmnenud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist patsientidel Child-Pugh' skooriga 7 või alla selle. Seevastu kahel isikul Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Puudub rosuvastatiini kasutamise kogemus patsientidel Child-Pugh' skooriga üle 9.

Geneetilised polümorfismid

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini, eliminatsiooniks on vaja transportvalke OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetilise polümorfismiga patsientidel on risk rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud tõusnud rosuvastatiini plasmakontsentratsiooniga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. See spetsiifiline genotüüp ei ole kliinilises praktikas kindlaks tehtud, kuid patsientidele, kellel esinevad sellised kindlad geneetilise polümorfismi tüübid, on soovitatav madalam ööpäevane rosuvastatiini annus.

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel vanuses 10...17 aastat ei ole farmakokineetilisi näitajaid täielikult uuritud. Rosuvastatiiniga (tabletid) läbi viidud väike farmakokineetiline uuring 18 lapsel näitas, et lastel on plasmakontsentratsioon võrreldav täiskasvanutega. Lisaks näitavad tulemused, et suuri annusevahet tingitud kõrvalekaldeid ei ole oodata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriili/indapamiidiga seotud

Perindopriil/indapamiidi kombinatsiooni toksilisus on veidi suurem kui tema komponentidel. Rottidel ei ole suurenenud neerukahjustust leitud. Kombinatsioon on põhjustanud gastrointestinaalset toksilisust koertel ja näib, et tiinetel rottidel on toksiline toime tugevam (võrreldes perindopriiliga). Siiski, need kõrvaltoimed on esinenud annustes, mis on palju suuremad kui terapeutilised doosid. Mittekliinilised uuringud, mis viidi läbi perindopriili ja indapamiidiga eraldi, ei näidanud genotoksilist, kartsinogeenset ega teratogeenset toimet.

Rosuvastatiiniga seotud

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime kohta hERG-le ei ole tehtud. Kliinilistele ravimannustele lähedaste annuste manustamisel loomadele ilmnedid järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiini farmakoloogilisest toimest tingitud patohistoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral koos toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmnedid ahvidel ja koertel rosuvastatiini suuremate annuste manustamisel testikulaarne toksilisus. Reproduktioonitoksilisust täheldati rottidel, mis avaldus järglaste suuruse, kehakaalu ja postnataalse elulemuse vähenemisena. Neid toimeid täheldati rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli toksiline ka emasloomale

ning ületas mitmeid kordi terapeutiliste annuste manustamisel saavutatavaid ekspositsiooni väärtusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (tüüp 200 LM)

Mikrokristalliline tselluloos (tüüp 112)

Krospovidoon (tüüp A)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

- Roxiper 10 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Roxiper 20 mg/4 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

- Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüül)alkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 30, 60, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg/4 mg/1,25 mg: 971418
20 mg/4 mg/1,25 mg: 971618
10 mg/8 mg/2,5 mg: 971518
20 mg/8 mg/2,5 mg: 971718

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020