

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosamera 10 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosamera 10 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosamera 10 mg/10 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosamera 20 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosamera 20 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosamera 20 mg/10 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Rosamera 10 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia vastaten 10,395 mg rosuvastatiinikalsiumia, 5 mg amlodipiinia vastaten 6,934 mg amlodipiinibesilaattia ja 4 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia vastaten 3,338 mg perindopriilia.

#### Rosamera 10 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia vastaten 10,395 mg rosuvastatiinikalsiumia, 5 mg amlodipiinia vastaten 6,934 mg amlodipiinibesilaattia ja 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia vastaten 6,676 mg perindopriilia.

#### Rosamera 10 mg/10 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia vastaten 10,395 mg rosuvastatiinikalsiumia, 10 mg amlodipiinia vastaten 13,87 mg amlodipiinibesilaattia ja 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia vastaten 6,676 mg perindopriilia.

#### Rosamera 20 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia vastaten 20,79 mg rosuvastatiinikalsiumia, 5 mg amlodipiinia vastaten 6,934 mg amlodipiinibesilaattia ja 4 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia vastaten 3,338 mg perindopriilia.

#### Rosamera 20 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia vastaten 20,79 mg rosuvastatiinikalsiumia, 5 mg amlodipiinia vastaten 6,934 mg amlodipiinibesilaattia ja 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia vastaten 6,676 mg perindopriilia.

#### Rosamera 20 mg/10 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia vastaten 20,79 mg rosuvastatiinikalsiumia, 10 mg amlodipiinia vastaten 13,87 mg amlodipiinibesilaattia ja 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia vastaten 6,676 mg perindopriilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

#### 10 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunertavat, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä PAR1 (tabletin halkaisija: noin 8,5 mm).

#### 10 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Haalean punaruskeat, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä PAR2 (tabletin halkaisija: noin 8,5 mm).

#### 10 mg/10 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kellaruskeat, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä PAR3 (tabletin halkaisija: noin 11 mm).

#### 20 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalean oranssi-pinkit, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä PAR4 (tabletin halkaisija: noin 11 mm).

#### 20 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltaiset, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä PAR5 (tabletin halkaisija: noin 11 mm).

#### 20 mg/10 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset, pyöreät, hieman kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa on viistotut reunat, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä PAR6 (tabletin halkaisija: noin 11 mm).

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Rosamera on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi aikuisille potilaille, joiden tila on riittävästi hallinnassa rosuvastatiinilla, perindopriililla ja amlodipiinilla, joita otetaan samanaikaisesti rosuvastatiinin ja perindopriili-amlodipiini-yhdistelmävalmisteen yhdistelmänä samoin annoksin, kuin hoidettaessa hypertensiota ja yhtä seuraavista samanaikaisista tiloista:

- primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla (kuten liikunnalla, laihduksella) ei saavuteta riittävää vaikutusta.
- homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Suosittelun Rosamera-annos on yksi tabletti päivässä kerta-annoksena, mieluiten otettuna aamulla ennen ateriaa.

Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Ennen Rosamera-valmisteeseen vaihtamista potilaita tulee seurata käyttäen samoja vaikuttavia aineita samanaikaisesti erillisinä valmisteina vakailta annoksilla. Rosamera-valmisteen annoksen tulee perustua yhdistelmän yksittäisten vaikuttavien aineiden annoksiin vaihtohetkellä.

Jos yhdistelmävalmisteen yhdenkin vaikuttavan aineen annostusta tulee muuttaa mistä tahansa syystä (esim. äskettäin diagnosoidun sairauden, potilaan voinnissa tapahtuneen muutoksen tai lääkkeiden yhteisvaikutuksen vuoksi), yksittäisiä vaikuttavia aineita tulee käyttää uudelleen annostuksen selvittämiseksi.

### Läkkäät

Läkkäiden potilaiden plasman kreatiniiniarvot on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Hoitoa voidaan antaa iäkkäille, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali ja kun vaste verenpaineeseen on otettu huomioon.

### Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), hoito on vasta-aiheista.

Rosamera-valmiste ei sovi potilaille joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  and  $< 60$  ml/min). Näille potilaille suositellaan annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteen sisältämällä aineosilla erikseen.

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 60$  ml/min.

Tavanomaiseen seurantaan liittyy säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden tarkkailu.

### Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, hoito on vasta-aiheista. Rosamera on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3.).

Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa.

Rosuvastatiinin pitoisuudet eivät suurentuneet potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet olivat  $\leq 7$ .

Suurentuneita pitoisuuksia on havaittu potilailla, joiden Child-Pugh -pisteet ovat 8 tai 9 (ks. kohta 5.2).

Näiden potilaiden munuaisten toiminnan määrittämistä tulee harkita (ks. kohta 4.4). Rosuvastatiinilla ei ole lääkitty potilaita, joiden Child-Pugh -pisteet ovat 9.

### Etninen tausta

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että altistus rosuvastatiinille on suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Geneettinen polymorfismi

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

### Samanaikainen hoito

Rosuvastatiini on erilaisten kuljettajaproteiinien substraatti (esim. OATP1B1 ja BCRP). Myopatian (mukaan lukien rabdomyolyysin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät mukaan lukien ritonaviriin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin, ja/tai tipranaviirin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

### *Pediatriset potilaat*

Rosamera-valmistetta ei tule käyttää lasten eikä nuorten hoitoon, koska Rosamera-valmisteen tehoa ja siedettävyyttä lapsille ja nuorille ei ole osoitettu.

### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille ACE:n estäjille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta. Aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot ja potilaat, joilla joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitealueen ylärajan.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Myopia.
- Samanaikainen sofosbuviriin, velpatasviriin ja voksilapreviiriin yhdistelmäiläkitys (katso kohta 4.5).
- Samanaikainen siklosporiiniläkitys.
- Raskaus ja imetys.
- Hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.
- Aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Rosamera-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5).
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtaus (ks. kohta 4.4).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Rosamera-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki, mukaan lukien kardiogeeninen sokki.
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esimerkiksi vaikea aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Stabiili sepelvaltimotauti

Jos perindopriilihoidon ensimmäisen kuukauden aikana ilmenee epästabiili angina pectoris -kohtaus (vaikeusasteesta riippumatta), hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen hoidon jatkamista.

#### Hypotensio

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Oireista hypotensiota havaitaan harvoin potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on esimerkiksi diureettiläkityksestä, ruokavalion suolarajoituksesta, dialysista, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vaikea reniini-riippuva hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista

hypotensiota on havaittu potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta riippumatta siitä, liittyykö siihen munuaisten vajaatoimintaa. Tämä on todennäköisintä sellaisilla potilailla, joilla on vaikeaahko sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät sen hoitoon suuria annoksia loop-diureetteja tai joilla on hyponatremia tai joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Potilasta on seurattava tarkoin hoidon alussa ja annosta suurennettaessa, jos oireisen hypotension riski on suurentunut (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Vastaavaa varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavia potilaita, joilla voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön. Jos hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle pitää tarvittaessa antaa tavallista keittosuolaliuosta laskimoon. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden suurennuttua. Systeeminen verenpaine voi laskea entisestään perindopriilihoidon aikana joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on normaali tai matala verenpaine. Tämä vaikutus on odotettu, eikä se yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, annoksen pienentäminen tai perindopriilihoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

#### Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III ja IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa keuhkoedeeman ilmaantuvuuden raportoitiin olleen suurempi amlodipiinihoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (ks. kohta 5.1). Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kalsiumkanavan salpaajilla, amlodipiini mukaan lukien, toteutettavassa hoidossa on oltava varovainen, koska nämä lääkkeet saattavat suurentaa myöhemmin ilmaantuvien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä ja kuolleisuutta.

#### Aortta- tai hiippaläpän ahtauma, hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muitakin ACE:n estäjiä, myös perindopriilia on annettava varoen, jos potilaalla on hiippaläpän ahtauma tai sydämen vasemman kammion ulosvirtaus on estynyt (esimerkiksi aortta-ahtauman tai hypertrofisen kardiomyopatian vuoksi).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma  $< 60$  ml/min), perindopriilin aloitusannos on määrättävä kreatiniinipuhdistuman perusteella (ks. kohta 4.2). Myöhemmin annos määrätään hoitovasteen perusteella. Seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuden seuranta kuuluu näiden potilaiden tavanomaiseen hoitoon (ks. kohta 4.8).

Jos oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla esiintyy hypotensiota ACE:n estäjähoitoon aloittamisen jälkeen, munuaistoiminta voi heikentyä entisestään. Tällaisessa tilanteessa on ilmoitettu esiintyneen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä korjautunut.

Veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista on ilmennyt joillakin ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on molempien munuaisvaltimoiden ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuneet, kun hoito on lopetettu. Tämä on erityisen todennäköistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi, jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio. Näiden potilaiden hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa pienin annoksin ja annoksen suurentamisessa on noudatettava varovaisuutta. Koska diureettihoito saattaa voimistaa edellä kuvattuja vaikutuksia, niiden käyttö pitää keskeyttää ja munuaistoimintaa seurata perindopriilihoidon ensimmäisten viikkojen ajan.

Eräille korkeasta verenpaineesta kärsiville potilaille, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, on kehittynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinitason nousua, mikä on yleensä ollut lievää ja korjautuvaa, varsinkin jos perindopriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai perindopriilihoidon keskeyttäminen voi tällöin olla tarpeen.

Amlodipiiniä voi käyttää tälle potilasryhmälle tavanomaisina annoksina. Plasman amlodipiinipitoisuuksien muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin yhteydessä.

#### Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyvän potilaissa, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoitoa. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilaissa, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä.

Perindopriilia tulisi käyttää erittäin varoen potilaille, joilla on sidekudostautiin liittyvä verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, varsinkin jos potilaalla on jo aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, joihin voimakaskaan antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos perindopriilia käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, olisi suositeltavaa seurata säännöllisesti veren valkosolujen määrää ja potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan lääkärille, jos merkkejä infektiosta esiintyy (kuten kurkkukipu, kuume).

#### Yliherkkyys/Angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa.

Tällaisissa tapauksissa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi, ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, äänielinten tai kurkunpään turvotus, joka voi aiheuttaa ilmasteiden tukkeutumisen, tulee hätätoimenpiteisiin ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen. Potilasta tulisi seurata huolellisesti siihen saakka, kunnes kaikki oireet ovat täysin hävinneet pysyvästi.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa muutoin kuin ACE:n estäjien yhteydessä, angioedeeman riski ACE:n estäjien käytön yhteydessä on suurentunut (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvaus tai ultraäänitutkimus, tai kirurgiassa, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjällä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnoosiin.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteele ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

### Anafylaktoidiset reaktiot siedätysshoidon yhteydessä

ACE:n estäjähoidon aikana siedätyshoitoa (esim. pistäisen myrkky) saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Näillä samoilla potilailla vältyttiin yliherkkyysoireita, kun hoito ACE:n estäjällä keskeytettiin väliaikaisesti, mutta reaktiot ilmaantuivat uudestaan tapauksissa, joissa hoito lääkeaineella aloitettiin vahingossa uudelleen.

### Anafylaktoidiset reaktiot LDL(low-density lipoproteins) -afereesin yhteydessä

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin (low-density lipoproteins) aikana on harvoin raportoitu esiintyneen hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjällä väliaikaisesti ennen jokaista afereesia.

### Hemodialyysipotilaat

Potilailla, joiden dialyysihoidossa käytetään ns. ”high-flux”-kalvoja, on ilmoitettu esiintyneen anafylaksian kaltaisia reaktioita samanaikaisen ACE:n estäjähoidon yhteydessä. Tällaisessa tapauksessa on harkittava erityyppisen dialyysikalvon käyttöä tai toiseen ryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

### Munuaissiirre

Perindopriilin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto.

### Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten kuivuminen, akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö sekä muiden seerumin kaliumpitoisuutta lisäävien lääkkeiden (esim. hepariini, trimetopriimi tai kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja erityisesti aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien) samanaikainen käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien, angiotensiinireseptorin salpaajien ja yllä mainittujen lääkkeiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

### Raskaus ja imetys

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

### Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida osana yskän erotusdiagnoosia.

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Ilmeneviin oireisiin saattavat kuulua hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos arvellaan, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito tulee lopettaa.

#### Maksan vajaatoiminta

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä rosuvastatiinia potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa. Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten määrittämistä suositellaan ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatiinihoito tulee keskeyttää tai annosta pienentää, jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitealueen ylärajan. Markkinoille tulon jälkeen on vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) raportoitu useimmin 40 mg annoksesta. Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefrootinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, tulee perussairaus hoitaa ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista.

ACE:n estäjät on liitetty harvoin oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjää saavalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymien merkittävää nousua, tulee ACE:n estäjä lopettaa ja potilaan tilaa seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt ja AUC-arvot ovat suurentuneet maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä, joten annossuosituksia ei ole varmistettu. Amlodipiinihoito on siksi aloitettava annosvälin pienimmillä annoksilla, ja sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa on oltava varovainen. Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavan potilaan annoksen titraaminen hitaasti ja tarkka seuranta saattavat olla tarpeen.

#### Diabetespotilaat

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että statiinit luokkana nostavat verensokeria, ja joillakin sellaisilla potilailla, joilla diabeteksen puhkeamisen riski on suuri, ne saattavat aiheuttaa hyperglykemiaa, jolloin diabeteksen varsinainen hoito on asianmukaista. Statiinien vaskulaaririskiä vähentävät vaikutukset ovat kuitenkin tätä riskiä suuremmat, eikä hoitoa tule tästä syystä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6-6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava kansallisten suositusten mukaisesti kliinisiä ja biokemiallisia mittareita käyttäen. JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinilla ja 2,3 % lumelääkkeellä, ja sitä ilmeni useimmiten potilailla, joiden paastoverensokeri oli välillä 5,6-6,9 mmol/l.

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien diabetespotilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin ensimmäisen hoitokuukauden aikana ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Etniset erot

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että altistus rosuvastatiinille on suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita yleisemmin mustaihoisille kuin valkoihoisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisiin potilaisiin kuin muihin. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla verenpainepotilailla.



### Leikkaushoito/Anestesia

Potilaissa, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia -aineella, perindopriili voi estää reniinin kompensoivan vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulisi lopettaa yhtä päivää ennen leikkausta. Jos hypotensiota esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata nestelisäyksellä.

### Luustolihasvaikutukset

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

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). Rosamera-hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

### *Kreatiiniinaasin (CK) määrittäminen*

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

### *Ennen rosuvastatiinihoitoa*

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

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

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

### *Hoidon aikana*

Potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmönnousuun. Näiden potilaiden CK-arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin ≤ 5 x viitealueen yläraja). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella rosuvastatiinia tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiinomaaisesti seurata. Statiinihoidon,

rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia klinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiinikinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta.

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

Rosamera-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauteen fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet fusidiinihappoa ja statiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Potilasta on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasten arkuutta ilmenee. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta. Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, rosuvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

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

#### Proteaasin estäjät

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

#### Litium

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

#### Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttöä ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten toimintahäiriön) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Vaikeat ihoreaktiot

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

Jos potilaalle on kehittynyt Rosamera-valmisteen käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai DRESS, hoitoa Rosamera-valmisteella ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Rosuvastatiiniin liittyvät

##### *Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiiniin*

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

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

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

*Gemfibrotsiili ja muut plasman lipiditasoja alentavat lääkkeet:* Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksen rosuvastatiinin  $C_{max}$  ja AUC nousivat 2-kertaisesti (ks. kohta 4.4). Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä. Jos annetaan HMG- CoA-reduktaasin estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, toista fibraattia tai niäsiä (nikotiinihappoa) lipidiarvoja pienentävin annoksin ( $\geq 1$  g/vrk), suurenee myopatian riski. Näin käy todennäköisesti sen takia, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. 30 mg:n ja 40 mg:n annokset on vasta-aiheisia samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

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

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

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

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

*Tikagrelori:* Tikagrelori voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin eritykseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen anto on aiheuttanut munuaisten toiminnan heikkenemistä, suurentuneita kreatiini-kinaasipitoisuuksia ja rhabdomyolyyseja. Tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan munuaisten toiminnan ja kreatiini-kinaasiarvojen seuranta.

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

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

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

Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen vähintään kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg) + voksilapreviiri (100 mg) kerran päivässä, 15 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	7,4-kertainen ↑

Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk - 200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta	10 mg 1 x /vrk, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Darolutamidi 600 mg, kahdesti päivässä, 5 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	5,2-kertainen ↑
Regorafenibi 160 mg, kerran päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg, kerran päivässä	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg/paritapreviiri 150 mg/ ritonaviiri 100 mg kerran päivässä/ dasabuviiri 400 mg kahdesti päivässä, 14 päivän ajan	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg/elbasviiri 50 mg kerran päivässä, 11 päivän ajan	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg/pibrentasviiri 120 mg kerran päivässä, 7 päivän ajan	5 mg kerran päivässä, 7 vrk	2,2-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk	20 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑

---

#### Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen alle kaksinkertaiseksi

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg kerran päivässä, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	1,2-kertainen ↑**

---

#### Rosuvastatiinin AUC-arvon pieneneminen

Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Erytromysiini 500 mg 4 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20% ↓
Baikaliini 50 mg 3 x /vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47% ↓

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

\*\* Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet

AUC = käyrän alla oleva pinta-ala

---

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

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

### Rosuvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

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

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

### *Muut lääkevalmisteet:*

*Digoksiini:* Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

*Fusidiinihappo:* Myopatian, mukaan lukien rbdomyolyysin, riski saattaa suurentua systeemisesti annostellun fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rbdomyolyysiä (mukaan lukien jotakin kuolemantapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla. Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4.

### Perindopriiliin liittyvät

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

### Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

### Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (k s. kohta 4.3)

#### *Aliskireeni:*

Potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

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

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

*Samanaikaista käyttöä ei suositella (k s. kohta 4.4):*

*Aliskireeni:* Muilla kuin potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

*Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö:* Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten toimintahäiriö mukaan lukien) riski yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoissalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksittäisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.

*Estramustiini:* Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.

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

*Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi...), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet:* Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiata (mahdollisesti kuolemaan johtavaa), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan kanssa (hyperkalemiavaikutuksia lisäävä). Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamtereenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, ks. alla.

*Litium:* ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliä seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

*Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

*Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet):* Epidemisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski.

Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

*Baklofeeni:* Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

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

*Arteriaalisessa hypertensiossa,* jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajausta, diureettihoito on lopetettava ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Vaihtoehtoisesti ACE:n estäjähoito on aloitettava pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla

*Kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa, jota hoidetaan diureeteilla,* ACE:n estäjä on aloitettava erittäin pienellä annoksella, mahdollisesti kaliumia säästämättömän diureetin annostuksen pienentämisen jälkeen.

Munuaistoimintaa (kreatiniinitasoja) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

*Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni):* Kun eplerenonin tai spironolaktonin vuorokausiannos on 12,5 – 50 mg ja samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ACE:n estäjää: NYHA II–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden ejektiofraktio on < 40%, ja jotka ovat aiemmin saaneet ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski lisääntynyt, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista.

Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Veren kalium- ja kreatiinipitoisuutta on seurattava tarkkaan hoidon alkuvaiheissa. Hoidon ensimmäisen kuukauden aikana suositellaan seurantaa viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

*Tulehduskipuläkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella  $\geq 3$  g/vrk:* ACE:n estäjien ja tulehduskipuläkkeiden (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta hillitsevinä annoksina, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipuläkkeet) samanaikainen käyttö voi heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. ACE:n estäjien ja tulehduskipuläkkeiden yhteiskäyttö voi suurentaa munuaisten toiminnan heikentymisen, myös äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja lisätä seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti jos potilaalla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Tätä lääkeaineyhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden nesteytyksestä tulee huolehtia ja munuaisten toimintaa tulee seurata harkinnan mukaan yhteiskäytön alussa ja jaksottain jatkossakin.

#### Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

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



### Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

*Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet:* Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen käyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien valmisteiden kanssa voi alentaa verenpainetta entisestään.

*Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini):* Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.

*Trisykliset masennuslääkkeet / antipsykootit / anestesia-aineet:* Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja antipsykoottien samanaikainen käyttö voi voimistaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4).

*Sympatomimeetit:* Nämä valmisteet voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

*Kulta:* Nitritoidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.

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

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

### Amlodipiiniin liittyvät

#### Muiden lääkkeiden vaikutukset amlodipiiniin

*CYP3A4:n estäjät:* Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, mikä lisää matalan verenpaineen riskiä. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

*CYP3A4:n induktorit:* Tunnettujen CYP3A4:n induktorien samanaikaisessa käytössä amlodipiinin pitoisuus plasmassa voi vaihdella. Verenpainetta pitää sen vuoksi seurata ja annoksen säätämistä harkita sekä samanaikaisen hoidon aikana että sen jälkeen, etenkin jos käytetään voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (esim. rifampisiiniä, mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]).

*Dantroleeni (infuusio):* Eläimillä havaittiin verapamiilin ja laskimoon annetun dantroleenin annon jälkeen kuolemaan johtanutta kammiovärinää ja sydän- ja verisuoniperäistä kollapsia, johon liittyi hyperkalemiaa. Hyperkalemiariskin vuoksi suositellaan, että kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista käyttöä vältetään, jos potilaalla on alttius pahanlaatuisen hypertermian ilmaantumiseen sekä pahanlaatuisen hypertermian hoidon yhteydessä.

#### Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiini lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

*Takrolimuusi:* Riski veren takrolimuusipitoisuuden kohoamiseen on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuusipitoisuutta on tarkkailtava ja tarvittaessa takrolimuusiannosta on muutettava, jos amlodipiinia annetaan takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle.

*mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde-proteiini) estäjät:* mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta

*Siklosporiini:* Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 %–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

*Simvastatiini:* Amlodipiinin (10 mg toistuvasti) ja simvastatiinin (80 mg) samanaikaisen annon yhteydessä simvastatiinialtistus kasvoi 77 % pelkkään simvastatiinin antoon verrattuna. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg vuorokaudessa. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

*Pediatriset potilaat:* Interaktioiden määrää pediatrisilla potilailla ei tiedetä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosamera on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

### Raskaus

Fertiilissä iässä olevien naisten on syytä käyttää asianmukaista ehkäisyä. HMG-CoA-reduktaasientsyymien inhibitioiden tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvän muun aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatava näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukka (ks. kohta 5.3). Jos tätä valmistetta käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava heti.

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

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

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistus ACE:n estäjälle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lasiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi imetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille,

suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

## Imetys

Rosamera on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

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

Koska tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana ei ole, sen käyttöä ei suositella ja vaihtoehtoisista imetyksenkin aikana turvallista verenpainelääkitystä tulee suosia etenkin jos imetetään vastasyntyntä tai keskosta.

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvarttiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ollut.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Rosamera-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämän seurauksena ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt.

Ajoneuvon kuljettamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyen on otettava huomioon, että heitehuimausta saattaa ilmaantua.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen ACE:n estäjien turvallisuusprofiilin kanssa:

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja perindopriilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha, kiertoahuimaus, näköhäiriöt, korvien soiminen, liian matala verenpaine, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, ripuli, makuhäiriö, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, lihaskouristukset ja voimattomuus.

b. Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen perindopriilia, rosuvastatiinia ja amlodipiinia käytettäessä. Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

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

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		rosuvastatiini	perindopriili	amlodipiini
<b>Veri ja imukudos</b>	Eosinofilia	-	Melko harvinainen*	-
	Agranulosytoosi tai pansytopenia	-	Hyvin harvinainen	-
	Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen	-	Hyvin harvinainen	-
	Leukopenia/neutropenia	-	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	-
	Trombosytopenia	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema	Harvinainen	-	Hyvin harvinainen
<b>Umpieritys</b>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	Yleinen	-	-
	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	-	Harvinainen	-
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Melko harvinainen*	-
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)	-	Melko harvinainen*	-
	Hyponatremia	-	Melko harvinainen*	-
	Hyperglykemia	-		Hyvin harvinainen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Mielialahäiriöt	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Unihäiriö	Tuntematon	Melko	-

			harvinainen	
	Unettomuus	-	-	Melko harvinainen
	Masennus	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Sekavuus	-	Hyvin harvinainen	Harvinainen
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Parestesia	-	Yleinen	-
	Kiertohuimaus	-	Yleinen	-
	Uneliaisuus	-	Melko harvinainen*	Yleinen
	Pyörtyminen	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Polyneuropatia	Hyvin harvinainen	-	-
	Muistin menetys	Hyvin harvinainen	-	-
	Perifeerinen neuropatia	Tuntematon	-	Hyvin harvinainen
	Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet)	Tuntematon	-	-
	Vapina	-	-	Melko harvinainen
	Hypestesia	-	-	Melko harvinainen
	Lisääntynyt lihasjännitys	-	-	Hyvin harvinainen
	Myasthenia gravis	Tuntematon	-	-
<b>Silmät</b>	Näköhäiriöt	-	Yleinen	Yleinen
	Silmämyastenia	Tuntematon	-	-
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus	-	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Sydän</b>	Sydämentykytys	-	Melko harvinainen*	Yleinen
	Takykardia	-	Melko harvinainen*	-
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	-
	Rytmihäiriö (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Sydäninfarkti, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen

<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)	-	Yleinen	Melko harvinainen
	Vaskuliitti	-	Melko harvinainen*	Hyvin harvinainen
	Aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	-
	Punoitus	-	Harvinainen	Yleinen
	Raynaud'n oireyhtymä	-	Tuntematon	-
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä	Tuntematon	Yleinen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Tuntematon	Yleinen	Yleinen
	Bronkospasmi	-	Melko harvinainen	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	-	Hyvin harvinainen	-
	Nuha	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Vatsakipu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Yleinen	-
	Ripuli	Tuntematon	Yleinen	-
	Makuhäiriö	-	Yleinen	Melko harvinainen
	Ruoansulatushäiriö (dyspepsia)	-	Yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	-	Yleinen	Melko harvinainen
	Suun kuivuminen	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)	-	-	Yleinen
	Gastriitti	-	-	Hyvin harvinainen
	Ienhyperplasia	-	-	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	Maksan transaminaasi-arvojen suureneminen	Harvinainen	-	Hyvin harvinainen*
	Hepatiitti, joko sytolyttinen tai kolestaattinen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Keltaisuus	Hyvin harvinainen	-	Hyvin harvinainen

<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Kutina	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Urtikaria (see section 4.4)	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään turpoaminen (ks. kohta 4.4)	-	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Valoyliherkkyysoireyhtymät	-	Melko harvinainen*	Hyvin harvinainen
	Pemfigoidi	-	Melko harvinainen*	-
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen*	-
	Liikahikoilu	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Erythema multiforme	-	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon	-	Hyvin harvinainen
	Hiustenlähtö	-	-	Melko harvinainen
	Purppura	-	-	Melko harvinainen
	Ihon värimuutos	-	-	Melko harvinainen
	Eksanteema	-	-	Melko harvinainen
	Eksfoliativinen dermatiitti	-	-	Hyvin harvinainen
	Quincken edeema	-	-	Hyvin harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Tuntematon
	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	Tuntematon	-	-
	<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihaskouristukset	-	Yleinen
Nivelkipu		Hyvin harvinainen	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
Lihaskipu		Yleinen	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
Myopatia (mukaan lukien myosiitti)		Harvinainen	-	-
Rabdomyolyyysi		Harvinainen	-	-
Jännevaivat, joiden komplikaationa joskus repeämä		Tuntematon	-	-
Lihastrepeämä		Harvinainen	-	-

	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	Harvinainen	-	-
	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia	Tuntematon	-	-
	Nilkkojen turvotus	-	-	Yleinen
	Selkäkipu			Melko harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Munuaisten toimintahäiriö	-	Melko harvinainen	-
	Akuutti munuaisten toimintahäiriö	-	Harvinainen	-
	Verivirtsaisuus	Hyvin harvinainen	-	-
	Virtsaamishäiriöt	-	-	Melko harvinainen
	Nokturia	-	-	Melko harvinainen
	Tihentynyt virtsaamistarve	-	-	Melko harvinainen
	Anuria/Oliguria	-	Harvinainen	-
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriö	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Gynekomastia	Hyvin harvinainen	-	Melko harvinainen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia	Yleinen	Yleinen	-
	Uupumus		-	Yleinen
	Rintakipu	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Kipu	-	-	Melko harvinainen
	Sairaudentunne	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Raajojen edeema	-	Melko harvinainen*	-
	Kuume	-	Melko harvinainen*	-
	Edeema	Tuntematon	-	Hyvin yleinen
<b>Tutkimukset</b>	Suurentunut veren ureapitoisuus	-	Melko harvinainen*	-
	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus	-	Melko harvinainen*	-
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	-	Harvinainen	-
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	-	Harvinainen	-
	Painon nousu, painon lasku	-	-	Melko harvinainen
<b>Vammat, myrkytykset ja</b>	Kaatuminen	-	Melko harvinainen*	-



<b>hoitokomplikaatiot</b>				
---------------------------	--	--	--	--

<sup>1</sup> Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, painoindeksi (BMI)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot, ollut aiemmin todettu korkea verenpaine).

\*sopii lähinnä kolestaasiin

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien suhteen, haittavaikutusten esiintyvyys on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

### **Lisätietoa rosuvastatiiniin liittyen**

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

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuissa potilaissa ja kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

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

Rosuvastatiinia käyttävillä potilailla on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK-arvon nousu; useimmin kyse oli lievistä, oireettomista ja ohimenevistä tapauksista. Jos CK-arvo on suurentunut ( $> 5$  kertaa viitealueen ylärajaa), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4).

*Maksaan kohdistuvat vaikutukset:* Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Tätä on havaittu myös muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä. Valtaosa tapauksista on ollut lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

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

Rhabdomyolyyssia sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

### **Pediatriset potilaat**

Kreatiini-kinaasiarvojen nousua  $> 10$  x viitealueen ylärajan ja liikkunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita havaittiin useammin 52 viikkoa kestäneessä lasten ja nuorten kliinisessä tutkimuksessa verrattuna aikuisiin (ks. kohta 4.4). Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli samankaltainen lapsissa ja nuorissa kuin aikuisissa.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostusta koskevaa tietoa on ihmisten osalta saatavilla vain vähän. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla hypotensio, verenkiertosokki, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, palpitaatio, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Käytävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että huomattava yliannos saattaa aiheuttaa voimakasta perifeeristen verisuonten laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota sokin kehittymiseen saakka, kuolemaan johtanut sokki mukaan lukien, on raportoitu.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoidon. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

### Hoito

Spesifistä hoitoa ei ole, jos potilas on ottanut yliannoksen. Jos potilas on ottanut yliannoksen, häntä hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

Ensihoitona niellyn lääkkeen nopea eliminaatio mahahuuhtelun avulla ja/tai antamalla lääkehiiltä, jonka jälkeen neste- ja elektrolyyttitasapainon hoito asianmukaisessa hoitopaikassa, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Jos merkittävää hypotensiota esiintyy, on potilas asetettava makuulleensa pääpuoli muuta kehoa alempana. Lisäksi hänelle on annettava isotonista natriumkloridiliuosta laskimonsisäisenä infuusiona tai muuta nesteytyshoitoa. Maksan toimintaa ja kreatiiniinikinaasiarvoja on seurattava.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, muut yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BX14.

Rosamera on perindopriilin tert-butyylimiamiinisuolan (ACE:n estäjä), amlodipiinin (kalsiuminsalpaaja) ja rosuvastatiinin (selektiivinen ja kilpaileva HMG-CoA-reduktaasin estäjä) yhdistelmä. Lääkkeen farmakologiset ominaisuudet muodostuvat komponenttien erillisistä ominaisuuksista.

### Vaikutusmekanismi

### Rosuvastatiiniin liittyvät

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

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

### Perindopriiliin liittyvät

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

Perindopriilin vaikutuksen seurauksena:

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

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

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

Perindopriili vähentää sydämen työtä:

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

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että:

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

Rasituskokeen tulokset ovat myös parantuneet.

### Amlodipiiniin liittyvät

Amlodipiini on dihydropyridiiniyhmän kalsiumionin sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan estäjä tai kalsiumionin antagonisti), ja se estää kalsiumionin sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaksoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### Perindopriiliin liittyvät

Perindopriili on tehokas lievän, keskivaikean ja vaikean hypertension hoidossa. Se alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa. Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen antamisen jälkeen ja vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin maksimiestovaikutuksesta on 24 tunnin kuluttua jäljellä noin 80 %.

Hoitovasteen saavilla potilailla verenpaine alenee nopeasti ja normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluessa. Lääkkeen teho säilyy tämänkin jälkeen eikä takyfylaksiaa ilmene.

Lääkehoidon keskeyttämiseen ei liity verenpaineen rebound-ilmiötä.

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

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

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin todettu kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes johon liittyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

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

### Amlodipiiniin liittyvät

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaksoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismissa, jolla amlodipiini helpottaa angina pectoris -oireita, ei ole täysin selvitetty, mutta amlodipiini vähentää iskeemistä kuormitusta seuraavalla kahdella tavalla.

1) Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja vähentäen ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen syketiheys pysyy muuttumattomana, sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiakulutusta ja hapentarvetta.

2) Amlodipiinin vaikutusmekanismiin kuuluu todennäköisesti myös sepelvaltimon pääsuonien ja arterioliin laajennus sekä normaalilla että iskeemisellä alueella. Dilataatio parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos

potilaalla on sepelvaltimon spasmi (Prinzmetalin tai varianttiangina).

Verenpainepotilaille saadaan antamalla amlodipiinia kerran päivässä kliinisesti merkitsevä, 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku sekä makuulla että pystyasennossa mitattaessa. Koska vaikutus ilmenee hitaasti, akuuttia hypotensiota ei ilmene.

Kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden raskuuden sietoaikaa, viivästyttää angina pectoris -kohtausta ja 1 mmn ST-tason laskun ilmaantumista. Amlodipiini vähentää sekä angina pectoris -kohtausten esiintyvyyttä että glyseryyliitrintraattitablettien kulutusta.

Amlodipiinin käyttöön ei liity haitallisia metabolisia vaikutuksia eikä plasman lipiditasojen muutoksiin, ja se sopii potilaille, joilla on astma, diabetes ja kihti.

### Sepelvaltimotauti

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien estämisessä tutkittiin 1997 potilaalla riippumattomassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa amlodipiinia verrattiin enalapriiliin tromboosien esiintyvyyden vähentämisessä (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Näistä potilaista 663 sai amlodipiinihoitoa 5-10 mg:n annoksina, 673 potilasta sai enalapriilihoitoa 10-20 mg:n annoksina ja 655 potilasta sai lumelääkettä. Tavanomaisen hoidon lisäksi annettiin 2 vuoden ajan hoitoa statineilla, beetasalpaajilla, diureeteilla ja asetyylisalisyylihapolla. Keskeiset tehon tulokset esitetään taulukossa 1. Tulokset viittaavat siihen, että sepelvaltimotautipotilaat tarvitsivat amlodipiinihoidon yhteydessä vähemmän sairaalahoitoa rintakipujen ja revaskularisaatioimenpiteiden vuoksi.

<b>Taulukko 1. Merkityksellisten kliinisten hoitotulosten ilmaantuvuus CAMELOT-tutkimuksessa</b>					
Hoitotulos	<u>Kardiovaskulaaritapahtumien lukumäärä (%)</u>			<u>Amlodipiini vs. lumelääke</u>	
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	P-arvo
<u>Ensisijainen päätetapahtuma</u>					
Kardiovaskulaarinen haitattapahtuma	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
<u>Yksittäiset osa-alueet</u>					
Sepelvaltimon revaskularisaatio	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Sairaalahoito rintakipujen vuoksi	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
Aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Kardiovaskulaarikuolema	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Sairaalahoito kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Elvytys sydänpysähdyksen yhteydessä	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04

Uuden perifeerisen verisuonitaudin ilmaantuminen	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24
--	---------	---------	---------	-----------------	-----

### Käyttö sydämen vajaatoimintapotilailla

Hemodynaamiset tutkimukset sekä rasitukseen perustuneet kontrolloidut kliiniset tutkimukset NYHA-luokan II-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, ettei amlodipiini aiheuttanut kliinisen tilan pahenemista rasituksen sietokyvyllä, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattuna. Lumekontrolloitu tutkimus (PRAISE), joka oli suunniteltu digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä käyttävien NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen, osoitti, ettei amlodipiini lisännyt kuolleisuusriskiä eikä sydämen vajaatoimintaan liittyvää kuolleisuutta ja sairastuvuutta. Pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa amlodipiinin jatkotutkimuksessa (PRAISE-2) ACE:n estäjiä, digitaalista ja diureetteja vakiointuneina annoksina käyttäneillä NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita eikä iskeemiseen sairauteen viittaavia objektivisia löydöksiä eikä iskeemistä perussairautta, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käyttöön liittyi tässä samassa potilasjoukossa raportoitujen keuhkoedeematapauksien lisääntymistä.

### Sydäninfarktin estohoitotutkimus (ALLHAT):

Satunnaistettu, kaksoissookkoutettu, sairastuvuus-kuolleisuustutkimus nimeltään ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) suoritettiin potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea hypertensio, uusimpien lääkkeitä varten: amlodipiini 2,5–10 mg/pv (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/pv (ACE:n estäjä) ensisijaisena hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5-25 mg/pv.

Yhteensä 33 357 verenpainepotilasta, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita, satunnaistettiin tutkimuksessa ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin riskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus > 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista tai todiste jostakin ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %); tyypin 2 diabeteksestä (36,1 %); HDL-kolesterolin pienestä pitoisuudesta (< 35 mg/dl, 11,6 %); vasemman kammion hypertrofiasta, joka oli todettu EKG:llä tai ultraäänitutkimuksella (20,9 %), tai tupakointi tutkimuksen aikana (21,9 %).

Yhteinen primaaripäätetapahtuma oli kuolemaan johtava sepelvaltimotauti tai ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti. Merkitsevää eroa ei havaittu päätetapahtumassa amlodipiinin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % (0,90–1,07), p = 0,65). Toissijaisen päätetapahtuman, sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiini-ryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25-1,52] p < 0,001)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen, suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89-1,02] p = 0,20).

### Rosuvastatiiniin liittyvät

Rosuvastatiini pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Rosuvastatiini pienentää myös ApoB:n, non-HDL-kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. Taulukko 3). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL-kolesterolin/HDL-kolesterolin, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroli sekä non-HDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli sekä ApoB/ApoA-I.

**Taulukko 3. Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavissa potilaissa (tyyppi IIa ja IIb) (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)**

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	non-HDL-kolesteroli	ApoB	ApoA-I
-------	---	-----------------	---------------------	-----------------	----	---------------------	------	--------

Lumelääke	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimukseen osallistuneet jaettiin satunnaisesti saamaan lumelääkettä (n = 8 901) tai 20 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa (n=8 901), ja heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan.

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

Tutkimushenkilöiden suuren riskin alaryhmästä suoritetussa post hoc -analyysissä, jossa lähtötason Framinghamin riskipisteitys oli > 20 % (1 558 tutkimushenkilöä), väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma merkitsevästi (p = 0,028) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 potilasvuotta kohti oli 8,8. Kokonaiskoolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä (p = 0,193). Post hoc -analyysissä suuren riskin alaryhmästä tutkimushenkilöitä (9 302 tutkimushenkilöä), joiden lähtötason riskipisteitys oli ≥ 5 %

(ekstrapoloitu sisältäen yli 65-vuotiaat henkilöt) väheni yhdistetyn kardiovaskulaarisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin päätapahtuma merkitsevästi ( $p = 0,0003$ ) rosuvastatiinilla lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen riskin vähenemä tapahtumien määrässä 1 000 potilasvuotta kohti oli 5,1. Kokonaiskuolleisuus ei muuttunut tässä suuren riskin ryhmässä ( $p = 0,076$ ).

JUPITER-tutkimuksessa oli 6,6 % rosuvastatiinia saavia ja 6,2 % lumelääkettä saavia tutkimushenkilöitä, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön jonkun haittatapahtuman vuoksi. Kaikkein yleisimmät hoidon lopettamiseen johtavat haittavaikutukset olivat lihaskipu (0,3 % rosuvastatiinilla, 0,2 % lumelääkkeellä), vatsakipu (0,03 % rosuvastatiinilla, 0,02 % lumelääkkeellä) ja ihottuma (0,02 % rosuvastatiinilla, 0,03 % lumelääkkeellä). Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä, olivat virtsatietulehdus (8,7 % rosuvastatiinilla, 8,6 % lumelääkkeellä), nenänielun tulehdus (7,6 % rosuvastatiinilla, 7,2 % lumelääkkeellä), selkäkipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,9 % lumelääkkeellä) ja lihaskipu (7,6 % rosuvastatiinilla, 6,6 % lumelääkkeellä).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Rosuvastatiiniin liittyvät

#### *Imeytyminen*

Rosuvastatiinin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

#### *Jakautuminen*

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

#### *Biotransformaatio*

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

#### *Eliminaatio*

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

#### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

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

#### *Ikä ja sukupuoli*

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkitsevästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan aikuisten elimistössä. Lapsilla ja nuorilla, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, farmakokinetiikka



näyttää olevan samanlainen tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla.

#### *Etninen ryhmä*

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna Euroopassa asuville valkoisille mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja  $C_{max}$ -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatio- farmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokineetikassa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Geneettinen polymorfismi*

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

#### Perindopriiliin liittyvät

##### Imeytyminen

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

##### Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatti sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta.

##### Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi muuta metaboliittia, jotka ovat vaikuttamattomia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa. Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriililarginiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen ateriaa.

##### Eliminaatio

Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, joten vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

#### *Iäkkäät*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kehoitetaan sovittamaan annostus vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuma) mukaan.

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### Amlodipiiniin liittyvät

##### Imeytyminen

Terapeuttisina annoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 64–80 %.

Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

##### Jakautuminen

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

##### Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa inaktiiviksi metaboliiteikseen, ja 10 % erittyy kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina virtsaan.

##### Eliminaatio

Amlodipiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 35–50 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Amlodipiinin annosta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on hyvin vähän kliinistä tietoa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, joten puoliintumisaika on pidempi ja AUC-arvo on suurentunut noin 40–60 %.

#### *Iäkkäät*

Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkittäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii pienenemään, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee siten, kuin tutkitun ikäryhmän osalta odotettiin.

### *Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan suhde*

Perindopriiliin ja rosuvastatiiniin samanaikainen käyttö johti perindopriiliin ja sen aktiivisen metaboliitin perindopriilaatin hieman, noin 10 % matalampiin, huippupitoisuuksiin. Tämä ei kuitenkaan vaikuta perindopriiliin ja rosuvastatiiniin samanaikaisen käytön tehoon tai turvallisuuteen.

Rosuvastatiiniin ja amlodipiiniin samanaikainen käyttö johti rosuvastatiiniin hieman, 16 %, korkeampiin, huippupitoisuuksiin. Tämä ei kuitenkaan vaikuta perindopriiliin ja rosuvastatiiniin samanaikaisen käytön tehoon tai turvallisuuteen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Rosuvastatiiniin liittyvät

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille kliinisessä käytössä. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisillä annoksilla esiintyneitä haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiiniin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset pitkäkestoisen altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Reproduktiotoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenivät, poikasten paino laski ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti.

### Perindopriiliin liittyvät

Toistuvaisannosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotat ja apinat) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro*- tai *in vivo* -tutkimuksissa.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kaniinit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnyntäisiin vikoihin jrsjjoilla ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja -jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

### Amlodipiiniin liittyvät

#### *Reproduktiotoksikologia*

Rotilla ja hiirillä tehdyt reproduktiotutkimukset osoittivat synnytyksen viivästyvän, synnytyksen keston pitkittyvän ja poikasten eloonjäännin vähenevän painon perusteella (mg/kg) noin 50-kertaisilla annoksilla ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden.

#### *Hedelmällisyyden heikkeneminen*

Amlodipiinia enintään annoksina 10 mg/kg/vrk (8 kertaa\* ihmiselle suositellun enimmäisannoksen 10 mg suuruinen annos kehon pinta-alan [mg/m<sup>2</sup>] perusteella) saaneilla rotilla (urokset 64 vuorokauden ajan ja naaraat 14 vuorokauden ajan ennen parittelua) ei esiintynyt vaikutuksia hedelmällisyyteen. Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa urosrotat saivat amlodipiinibesilaattia 30 vuorokauden ajan painon perusteella (mg/kg) ihmisen annostusta vastaavina annoksina, follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien plasmassa todettiin pienentyneen. Myös sirttiheyden sekä kypsien esisittiöiden ja Sertolin solujen määrän todettiin vähentyneen.

### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus*

Amlodipiinia kahden vuoden ajan annoksia 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk laskennallisesti vastaavina pitoisuuksina ruoassa saaneilla rotilla ja hiirillä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Suurin annos (hiirillä vastaava ja rotilla kaksinkertainen\* kehon pinta-alan [mg/m<sup>2</sup>] perusteella suurimpaan suositeltuun kliniseen annokseen 10 mg verrattuna) oli lähes suurin siedetty annos hiirille, mutta ei rotille.

Mutageenisuustutkimuksissa ei todettu geenien tai kromosomien tasolla lääkkeeseen liittyneitä vaikutuksia.

\*50 kg:n painoisen potilaan perusteella

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (tyyppi 200)

Mikrokiteinen selluloosa (tyyppi 112)

Krospovidoni (tyyppi A)

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172) – *lukuun ottamatta 20 mg/10 mg/8 mg kalvopäällysteisiä tabletteja*

Punainen rautaoksidi (E172) – *vain 20 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit, 10 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit ja 10 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Musta rautaoksidi (E172) – *vain 10 mg/5 mg/8 mg kalvopäällysteiset tabletit ja 10 mg/5 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit*

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC/Al): 30, 60, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia, laatikossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

MTnr

10 mg/5 mg/ 4 mg: 36194

10 mg/5 mg/8 mg: 36195

10 mg/10 mg/8 mg: 36196

20 mg/5 mg/4 mg: 36197

20 mg/ 5mg/8 mg: 36198

20 mg/10 mg/8 mg: 36199

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14.11.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.6.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rosamera 10 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter  
Rosamera 10 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter  
Rosamera 10 mg/10 mg/8 mg filmdragerade tabletter  
Rosamera 20 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter  
Rosamera 20 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter  
Rosamera 20 mg/10 mg/8 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Rosamera 10 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rosuvastatin motsvarande 10,395 mg rosuvastatinkalcium, 5 mg amlodipin motsvarande 6,934 mg amlodipinbesilat och 4 mg perindopril *tert*-butylamin motsvarande 3,338 mg perindopril.

#### Rosamera 10 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rosuvastatin motsvarande 10,395 mg rosuvastatinkalcium, 5 mg amlodipin motsvarande 6,934 mg amlodipinbesilat och 8 mg perindopril *tert*-butylamin motsvarande 6,676 mg perindopril.

#### Rosamera 10 mg/10 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rosuvastatin motsvarande 10,395 mg rosuvastatinkalcium, 10 mg amlodipin motsvarande 13,87 mg amlodipinbesilat och 8 mg perindopril *tert*-butylamin motsvarande 6,676 mg perindopril.

#### Rosamera 20 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rosuvastatin motsvarande 20,79 mg rosuvastatinkalcium, 5 mg amlodipin motsvarande 6,934 mg amlodipinbesilat och 4 mg perindopril *tert*-butylamin motsvarande 3,338 mg perindopril.

#### Rosamera 20 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rosuvastatin motsvarande 20,79 mg rosuvastatinkalcium, 5 mg amlodipin motsvarande 6,934 mg amlodipinbesilat och 8 mg perindopril *tert*-butylamin motsvarande 6,676 mg perindopril.

#### Rosamera 20 mg/10 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rosuvastatin motsvarande 20,79 mg rosuvastatinkalcium, 10 mg amlodipin motsvarande 13,87 mg amlodipinbesilat och 8 mg perindopril *tert*-butylamin motsvarande 6,676 mg perindopril.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

filmdragerad tablett (tablett)

#### 10 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter

Blekrosa, runda, aningen bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, graverade med märket PAR1 på ena sidan av tablettens (tablettens diameter: cirka 8,5 mm).

#### 10 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Blekt rosabruna, runda, aningen bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, graverade med märket PAR2 på ena sidan av tablettens (tablettens diameter: cirka 8,5 mm).

#### 10 mg/10 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Gulaktigt bruna, runda, aningen bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, graverade med märket PAR3 på ena sidan av tablettens (tablettens diameter: cirka 11 mm).

#### 20 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter

Ljust orangerosa, runda, aningen bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, graverade med märket PAR4 på ena sidan av tablettens (tablettens diameter: cirka 11 mm).

#### 20 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Ljusbula, runda, aningen bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, graverade med märket PAR5 på ena sidan av tablettens (tablettens diameter: cirka 11 mm).

#### 20 mg/10 mg/8 mg filmdragerade tabletter

Vita, runda, aningen bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, graverade med märket PAR6 på ena sidan av tablettens (tablettens diameter: cirka 11 mm).

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Rosamera är indicerat som en substitutionsterapi hos vuxna patienter vilka är adekvat kontrollerade med rosuvastatin, perindopril och amlodipin, taget samtidigt som enskilt rosuvastatin och i kombination av perindopril och amlodipin, vid samma dos som för kombinationen vid behandling av hypertoni och ett av följande samtidiga tillstånd:

- primär hyperkolesterolemi (typ IIa, inkluderande heterozygot familjär hyperkolesterolemi) eller kombinerad hyperlipidemi (typ IIb) som tillägg till diet när effekt av diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktnedgång) är otillräcklig.
- homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) eller när sådan behandling inte är lämplig.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

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

Den fasta doskombinationen är inte lämplig för initial behandling.

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

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

### Äldre

Hos de äldre måste plasmakreatinin justeras i förhållande till ålder, vikt och kön. Äldre kan behandlas efter övervägande njurfunktion och blodtrycksrespons.

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) är behandling kontraindicerat.

Rosamera är inte lämpligt för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq$  30 och  $<$  60 ml/min). Hos dessa patienter rekommenderas en individuell dositering med de enskilda komponenterna.

Hos patienter med kreatininclearance större än eller lika med 60 ml/min behövs ingen dosjustering.

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

### Nedsatt leverfunktion

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

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

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

### Etnicitet

Farmakokinetiska studier visar en ökning av systemisk exponering av rosuvastatin hos asiatiska individer jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

### Genetiska polymorfismer

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

### Samtidig behandling

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

### *Pediatrisk population*



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

#### Administreringssätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot några andra ACE-hämmare, mot dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravt nedsatt leverfunktion. Aktiv leversjukdom inklusive oförklarade, kvarstående förhöjda aminotransferaser och vid någon ökning av aminotransferaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Myopati.
- Samtidig behandling med kombinationen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).
- Samtidig ciklosporinbehandling.
- Gravitet och amning.
- Kvinnor i fertil ålder som inte använder lämpliga preventivmedel.
- Historik av angioödem (Quinckeödem) i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Samtidig användning av Rosamera med läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan-behandling. Rosamera ska inte initieras tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Stabil kranskärslsjukdom

Om en episod av instabil angina pectoris (oavsett svårighetsgrad) inträffar under den första månaden med perindoprilbehandling, bör nyttan i förhållande till risken noggrant övervägas innan behandlingen fortsätter.

#### Hypotoni

ACE-hämmare kan orsaka blodtrycksfall. Symtomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitten 4.5 och 4.8). Symtomatisk hypotoni har observerats hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, såväl med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion. Detta är mer vanligt förekommande hos patienter med svårare grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med ökad risk för symtomatisk hypotoni bör initiering av behandlingen och dosanpassningen övervakas noggrant (se avsnitten 4.2 och 4.8). Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller

cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni inträffar bör patienten placeras i ryggläge och, om nödvändigt, ges intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). En övergående hypotonireaktion utgör ingen kontraindikation mot ytterligare doser, vilka vanligen kan ges utan svårigheter så snart blodtrycket har stigit efter vätsketillförseln.

Hos vissa patienter med kronisk hjärtsvikt vilka har normalt eller lågt blodtryck, kan en ytterligare nedgång av systemiskt blodtryck inträffa med perindopril.

Denna effekt är väntad och vanligen ingen anledning att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symtomatisk, kan en minskning av dosen eller avbrytande av behandling med perindopril bli nödvändig.

#### Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### Aorta- eller mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

Liksom med andra ACE-hämmare, bör perindopril ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos eller utflödes hinder från vänster kammare, såsom aortastenosen eller hypertrof kardiomyopati.

#### Nedsatt njurfunktion

I fall av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) ska den initiala perindopril-dosen anpassas efter patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2), och därefter justeras dosen beroende på patientens behandlingssvar. Rutinmässig övervakning av kalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, kan hypotoni som resultat av påbörjad behandling med ACE-hämmare leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligtvis reversibel, har rapporterats i denna situation.

Hos vissa patienter, med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa ökning har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt troligt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen påbörjas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser och noggrann dositering. Eftersom behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor till ovanstående tillstånd, bör sådan behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av behandling med perindopril.

Vissa hypertoni-patienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när perindopril har getts samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning. Dosreduktion och/eller avbrott i behandling med diuretika och/eller perindopril kan krävas.

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändring av plasmakoncentrationen av amlodipin har inte samband med graden av nedsatt njurfunktion. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

#### Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer.

Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärleksjukdom, immunsuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det finns tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter, rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber).

#### Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen.

I sådana fall bör behandling med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symptomen helt försvunnit innan patienten skrivs ut. I de fall där svullnad har varit begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistamin har dock varit till nytta för lindring av symtomen.

Angioödem associerat med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade, vilket kan orsaka luftvägsobstruktion, ska akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symtomen inträffat.

Patienter med en anamnes av angioödem utan samband till behandling med ACE-hämmare kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

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

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

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

#### Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering

Patienter som får ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. bi- eller getinggift) har fått anafylaktiska reaktioner. Hos samma patienter har dessa reaktioner undvikits vid temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare, men de återkom vid återinsättande.

#### Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)

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

#### Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör användning av ett annat dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel övervägas.

#### Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av perindopril till patienter med en nyligen genomförd njurtransplantation.

#### Serumkaliumnivå

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

#### Graviditet och amning

Rosamera är kontraindicerat vid graviditet och amning på grund av den aktiva substansen rosuvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.6). Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtrycksbehandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6)

#### Hosta

Hosta har rapporterats med användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att behandlingen avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

#### Interstitiell lungsjukdom

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

#### Nedsatt leverfunktion

Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare bör rosuvastatin användas med försiktighet av patienter som konsumerar stora mängder alkohol och/eller med leversjukdom i anamnesen. Leverfunktionsprov

rekommenderas innan behandling påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas eller dosen reduceras vid högre nivåer av transaminaser än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Rapporteringsfrekvensen av allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) vid användning efter marknadsföring, är högre vid dosen 40 mg. För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypothyreoidism eller nefrotiskt syndrom, bör den underliggande sjukdomen behandlas innan behandling med rosuvastatin påbörjas.

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

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och ges med försiktighet till dessa patienter, både vid initial behandling och när dosen ökas. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

#### Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och bör därför inte vara ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fastglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande nationella riktlinjer. I JUPITER-studien var den rapporterade frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % för rosuvastatin och 2,3 % för placebo, främst hos patienter med fastglukos på 5,6 till 6,9 mmol/l. Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

#### Etniska skillnader

Farmakokinetikstudier visar en ökad exponering för rosuvastatin hos asiater jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. Perindopril kan, som andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninnivåer hos den svarta hypertoni populationen.

#### Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan perindopril blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen bör avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism, kan den korrigeras med volymökning.

#### Skelettmuskeleffekter

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

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

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Rosamera ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

#### *Mätning av kreatinkinas*

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

#### *Innan behandling*

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

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

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

#### *Under behandlingen*

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

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

Rosamera får inte administreras tillsammans med systemiska beredningar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses vara nödvändig, ska statinbehandling avbrytas under hela behandlingen med fusidinsyra. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienter ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de upplever symtom på muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

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

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

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

#### Proteashämmare

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

#### Litium

Kombinationen av litium och perindopril rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

#### Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut

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

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

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

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

#### Allvarliga hudbiverkningar

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

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS eller DRESS med användning av Rosamera, får behandling med Rosamera inte startas hos denna patient.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Kopplat till rosuvastatin

#### Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på rosuvastatin

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

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

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

*Gemfibrozil och andra lipidsänkande läkemedel:* Samtidig användning av rosuvastatin och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av  $C_{\max}$  och AUC för rosuvastatin (se avsnitt 4.4). Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga farmakokinetiskt relevanta interaktioner med fenofibrat, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när det ges samtidigt med HMG-CoA reductashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. Doserna 30 mg och 40 mg är kontraindicerade vid samtidig användning av en fibrat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessa patienter bör också börja med dosen 5 mg.

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

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

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

*Cytokrom P450:* Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer. Rosuvastatin har dessutom låg affinitet till dessa isoenzymer. Interaktioner på grund av cytokrom P450-baserad metabolism förväntas därför inte. Inga kliniskt



relevanta interaktioner har observerats mellan rosuvastatin och flukonazol (hämmare av CYP2C9 och CYP3A4) eller ketokonazol (hämmare av CYP2A6 och CYP3A4).

*Tikagrelor:* Tikagrelor kan orsaka njurinsufficiens och kan påverka utsöndringen av rosuvastatin via njurarna, vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. I vissa fall ledde samtidig administrering av tikagrelor och rosuvastatin till försämrad njurfunktion, ökad CPK-nivå och rabdomyolys. Njurfunktion och CPK-kontroll rekommenderas vid samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin.

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

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

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

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

Mindre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin		
Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	1,6-faldig ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagar	10 mg OD, 7 dagar	1,5-faldig ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ej tillgänglig	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dagar	10 mg OD, 14 dagar	1,2-faldig ↑**
Minskning av AUC för rosuvastatin		
Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, engångsdos	47% ↓

\*Data som anges som x-faldig förändring motsvarar ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och rosuvastatin ensamt. Data som anges som % förändring motsvarar % skillnad i förhållande till rosuvastatin ensamt.  
Ökning anges som ”↑”, minskning som ”↓”.  
\*\*Flera interaktionsstudier har genomförts med olika doser av rosuvastatin, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet.  
AUC = area under kurvan; OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

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

#### Effekt av rosuvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

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

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

*Andra läkemedel:*

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

*Fusidinsyra:* Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med rosuvastatin avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår. Se även avsnitt 4.4.

#### Kopplat till perindopril

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

#### Läkemedel som inducerar hyperkalemi

Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi.

#### Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3):

*Aliskiren:* Hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

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

*Sakubitril/valsartan:* Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4):

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

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

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

*Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol):* Patienter som samtidigt tar kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) kan ha en ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

*Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid...), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium:* Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi (potentiellt dödlig) inträffa hos vissa patienter som behandlas med perindopril, särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiva hyperkalemiska effekter). Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när perindopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av perindopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium. (se avsnitt 4.4). Användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se nedan.

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

*Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:*

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

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

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

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

*Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt* bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats. I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

*Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton):* Vid eplerenon- eller spironolaktondoser mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare:

Vid behandling av patienter med klass II–IV hjärtsvikt (NYHA) med en ejektionsfraktion < 40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi, eventuellt med dödlig utgång, särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs. Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och njursvikt kontrolleras. Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

*Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive aspirin  $\geq 3$  g/dag:* När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter inledande av samtidig behandling, och periodvis därefter.

#### Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat då detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### Samtidig användning som kräver viss försiktighet

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

*Gliptiner (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):* Ökad risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med en ACE-hämmare eftersom gliptin orsakar minskad aktivitet för dipeptidylpeptidas IV (DPP-IV).

*Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika:* Samtidig användning av vissa anestesiläkemedel, tricykliska antidepressiva medel och antipsykotika med ACE-hämmare, kan resultera i ytterligare reduktion av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

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

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

*Ciklosporin:* Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

*Heparin:* Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

#### Kopplat till amlodipin

#### Effekter av andra läkemedel på amlodipin

*CYP3A4-hämmare:* Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol antimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningarna i exponering av amlodipin vilket medför ökad risk för hypotoni. De kliniska effekterna av dessa PK variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

*CYP3A4-inducerare:* Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig behandling, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, johannesört [*hypericum perforatum*]).

*Dantrolen (infusion):* Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenös dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas det att undvika samtidig administrering av kalciumkanalblockerare och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

#### Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

*Takrolimus:* Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus, måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

*Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-hämmare:* mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

*Ciklosporin:* Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag för njurtransplanterade patienter, där varierande ökningarna av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 %–40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

*Simvastatin:* Samtidig användning av multipla doser med 10 mg amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin enbart. Begränsa simvastatindosen till 20 mg dagligen till patienter som får amlodipin. I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.

*Pediatrisk population:* Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är inte känd.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Rosamera är kontraindicerat vid graviditet och amning.

### Graviditet

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel.

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

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4). Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts. Reproduktiv toxicitet har dock observerats vid höga doser i djurstudier (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

### Amning

Rosamera är kontraindicerat vid amning.

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

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

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Den andel av moderns dos som överförs till spädbarnet estimeras vara inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Beslut måste fattas om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med amlodipin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med amlodipin för modern.

### Fertilitet

Det fanns ingen effekt av perindopril på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalblockerare. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Rosamera kan mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrats.

Hänsyn till att yrsel kan förekomma under behandlingen bör tas vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för perindopril överensstämmer med säkerhetsprofilen för ACE-hämmare:

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar och observerats med perindopril är: yrsel, huvudvärk, parestesier, vertigo, synrubbningar, tinnitus, hypotension, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, diarré, dysgeusi, dyspepsi, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskelkramper och asteni.

### b. Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar och/eller vid användning efter marknadsintroduktion med perindopril, rosuvastatin och amlodipin och ordnats under följande frekvenser:

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

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		rosuvastatin	perindopril	amlodipin
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Eosinofili	-	Mindre vanliga*	-
	Agranulocytos eller pancytopeni	-	Mycket sällsynta	-
	Sänkning av hemoglobin och hematokrit	-	Mycket sällsynta	-
	Leukopeni/neutropeni	-	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Hemolytisk anemi hos patienter med en medfödd brist på G- 6PDH (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	-
	Trombocytopeni	Sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Immunsystemet</b>	Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem	Sällsynta	-	Mycket sällsynta
<b>Endokrina systemet</b>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	Vanliga	-	-
	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	-	Sällsynta	-
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Mindre vanliga*	-



		Frekvens		
MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	rosuvastatin	perindopril	amlodipin
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott i behandlingen (se avsnitt 4.4)	-	Mindre vanliga*	-
	Hyponatremi	-	Mindre vanliga*	-
	Hyperglykemi	-	-	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Humörstörningar	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Sömnstörningar	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	-
	Sömnsvårigheter	-	-	Mindre vanliga
	Depression	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Förvirring	-	Mycket sällsynta	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Parestesier	-	Vanliga	-
	Vertigo	-	Vanliga	-
	Somnolens	-	Mindre vanliga*	Vanliga
	Svimning	-	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Polyneuropati	Mycket sällsynta	-	-
	Minnesförlust	Mycket sällsynta	-	-
	Perifer neuropati	Ingen känd frekvens	-	Mycket sällsynta
	Sömnstörningar (inklusive insomni och mardrömmar)	Ingen känd frekvens	-	-
	Tremor	-	-	Mindre vanliga
	Hypoestesi	-	-	Mindre vanliga
	Hypertoni	-	-	Mycket sällsynta
	Myasthenia gravis	Ingen känd frekvens	-	-
Ögon	Synrubbningsar	-	Vanliga	Vanliga
	Okulär myasteni	Ingen känd frekvens	-	-
Öron och balansorgan	Tinnitus	-	Vanliga	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	-	Mindre vanliga*	Vanliga
	Takykardi	-	Mindre vanliga*	-
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)	-	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni)	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Vaskulit	-	Mindre vanliga*	Mycket sällsynta

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		rosuvastatin	perindopril	amlodipin
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	-
	Vallningar	-	Sällsynta	Vanliga
	Raynauds fenomen	-	Ingen känd frekvens	-
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Hosta	Ingen känd frekvens	Vanliga	Mindre vanliga
	Dyspné	Ingen känd frekvens	Vanliga	Vanliga
	Bronkospasm	-	Mindre vanliga	-
	Eosinofil pneumoni	-	Mycket sällsynta	-
	Rinit	-	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärtor	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga	Vanliga	-
	Diarré	Ingen känd frekvens	Vanliga	-
	Dysgeusi	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Dyspepsi	-	Vanliga	Vanliga
	Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Kräkningar	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Muntorrhet	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Pankreatit	Sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)	-	-	Vanliga
	Gastrit	-	-	Mycket sällsynta
	Gingival hyperplasi	-	-	Mycket sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjda levertransaminaser	Sällsynta	-	Mycket sällsynta*
	Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Ikterus	Mycket sällsynta	-	Mycket sällsynta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Klåda	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Utslag	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4)	-	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	-	Mindre vanliga*	Mycket sällsynta
	Pemfigoid	-	Mindre vanliga*	-
	Förvärring av psoriasis	-	Sällsynta*	-
	Hyperhidros	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Erythema multiforme	-	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Stevens-Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens	-	Mycket sällsynta	

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		rosuvastatin	perindopril	amlodipin
	Alopeci	-	-	Mindre vanliga
	Purpura	-	-	Mindre vanliga
	Hudmissfärgningar	-	-	Mindre vanliga
	Exantem	-	-	Mindre vanliga
	Exfoliativ dermatit	-	-	Mycket sällsynta
	Quinckes ödem	-	-	Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys	-	-	Ingen känd frekvens
	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens	-	-
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	Muskelkramper	-	Vanliga	Vanliga
	Artralgi	Mycket sällsynta	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Myopati (inklusive myosit)	Sällsynta	-	-
	Rabdomyolys	Sällsynta	-	-
	Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation.	Ingen känd frekvens	-	-
	Muskelruptur	Sällsynta	-	-
	Lupusliknande syndrom	Sällsynta	-	-
	Immunmedierad nekrotiserande myopati	Ingen känd frekvens	-	-
	Ankelsvullnad	-	-	Vanliga
	Ryggsmärtor	-	-	Mindre vanliga
<b>Njurar och urinvägar</b>	Njurinsufficiens	-	Mindre vanliga	-
	Akut njursvikt	-	Sällsynta	-
	Hematuri	Mycket sällsynta	-	-
	Miktionsstörningar	-	-	Mindre vanliga
	Nokturi	-	-	Mindre vanliga
	Ökad urineringsfrekvens	-	-	Mindre vanliga
	Anuri/oliguri	-	Sällsynta	-
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Erekttil dysfunktion	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Gynekomasti	Mycket sällsynta	-	Mindre vanliga
<b>General Disorders and Administration Site Condition</b>	Asteni	Vanliga	Vanliga	-
	Trötthet	-	-	Vanliga
	Bröstmärta	-	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Värk	-	-	Mindre vanliga
	Sjukdomskänsla	-	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Perifert ödem	-	Mindre vanliga*	-
	Feber	-	Mindre vanliga*	-
	Ödem	Ingen känd frekvens	-	Mycket vanliga
<b>Undersökningar</b>	Ökningar av blodurea	-	Mindre vanliga*	-
	Ökningar blodkreatinin	-	Mindre vanliga*	-
	Förhöjning av blodbilirubin	-	Sällsynta	-

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		rosuvastatin	perindopril	amlodipin
	Förhöjning av leverenzymmer	-	Sällsynta	-
	Viktökning, viktninskning	-	-	Mindre vanliga
<b>Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer</b>	Fall	-	Mindre vanliga*	-

<sup>1</sup> Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, förhöjda triglycerider, hypertoni i anamnesen).

\*oftast i samband med kolestas

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

### Ytterligare information kopplat till rosuvastatin

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

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

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

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

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

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

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

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

### Pediatrisk population

Förhöjda kreatinkinasvärden  $> 10$  gånger övre gränsen för normalvärdet och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet observerades oftare i en 52-veckors klinisk studie på barn och ungdomar än hos

vuxna (se avsnitt 4.4). För övrigt var säkerhetsprofilen för rosuvastatin hos barn och ungdomar jämförbar med den för vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Begränsade data är tillgängliga från överdosering hos människor. Symtom förknippade med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, oro och hosta.

Tillgängliga data för amlodipin tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolymer kan vara utlösande faktorer.

### Behandling

Det finns ingen specifik behandling vid överdos. Vid en överdos ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder ska vidtas.

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

Perindoprilat, den aktiva formen av perindopril, kan avlägsnas genom hemodialys (se avsnitt 5.2).

Beträffande rosuvastatin och amlodipin, är det osannolikt att hemodialys kommer vara till nytta.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG-CoA-reduktashämmare, andra kombinationer, ATC-kod: C10BX14.

Rosamera är en kombination av perindopril tert-butylamin salt, en angiotensin convertning enzyme hämmare, amlodipin, en kalciumantagonist, och rosuvastatin, en selektiv och kompetitiv hämmare av

HMG-CoA-reduktas. Dess farmakologiska egenskaper härrör från egenskaperna för var och en av komponenterna tagna separat.

### Verkningsmekanism

#### Kopplat till rosuvastatin

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

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

#### Kopplat till perindopril

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

Detta resulterar i:

- reducerad utsöndring av aldosteron;
- ökad plasmareninaktivitet genom inhibering av den negativa återkopplingen från reninfrisättningen;
- reducerat totalt perifert motstånd med en fördelaktig verkan på den vaskulära bädden i muskler och njurar, utan tillhörande salt och vattenretention eller reflexutlöst takykardi, med kronisk behandling.

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

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

Perindopril reducerar hjärtats arbete:

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

Undersökningar av patienter med hjärtsvikt har visat:

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

Resultat från arbetsprov visar också förbättring.

#### Kopplat till amlodipin

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur.

### Farmakodynamisk effekt

### Kopplat till perindopril

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig eller allvarlig. En reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats. Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar.

Det är en hög grad av kvarvarande blockering av ACE vid 24 timmar, ca 80 %.

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

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt på hypertoni.

Perindopril har käravidgande egenskaper och återställer elasticiteten hos de större artärerna, korrigerar histomorfologiska förändringar i resistanskärl och ger en reduktion av vänsterkammarrhypertrofi. Vid behov ger tillägg av tiaziddiuretika additiv synergisk effekt.

Kombinationen av en ACE-hämmare och ett tiaziddiuretika minskar risken för hypokalemi associerat med diuretika enskilt.

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

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

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

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

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

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

### Kopplat till amlodipin

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

1) Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.

2) Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Hos patienter med angina ger administrering av amlodipin en gång dagligen ökad total arbetsförmåga, fördröjda anginaattacker och ger längre tid till 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och konsumtionen av nitroglycerintabletter.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

#### Behandling av patienter med kranskärlssjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom (CAD) har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter, "Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis" (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5–10 mg, 673 patienter behandlades med enalapril 10–20 mg och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste resultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med CAD.

Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Risikovot (95 % KI)	P-värde
<u>Primärt effektmått</u>					
Kardiovaskulära biverkningar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Enskilda komponenter</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Sjukhusinläggning p.g.a. angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Icke-fatal hjärtinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Stroke eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulär död	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Återupplivning efter hjärtstopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Ej tillämpligt	0,04
Nydebuterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24



Förkortningar: KI – konfidensintervall, PCI – perkutan koronarangioplastik, TIA – transitorisk ischemisk attack.

### Behandling av patienter med hjärtsvikt

Kontrollerade kliniska studier avseende hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV visade att amlodipin inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV och som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV utan kliniska symtom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

### Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) jämfördes nya läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar jämfördes med tiazzidiuretikum, klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärlsjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärlsjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarrhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Ingen signifikant skillnad sågs i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: Relativ risk (RR) var 0,98 95 % KI (0,90–1,07) p = 0,65. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % resp. 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25–1,52] p < 0,001). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling. RR 0,96 95 % KI (0,89–1,02) p = 0,20.

### Kopplat till rosuvastatin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiedeltagarna randomiserades till att erhålla placebo (n=8 901) eller rosuvastatin 20 mg en gång dagligen (n=8 901) och följdes under en medelduration på 2 år.

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

I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter med en Framingham risk score vid baseline > 20 % (1 558 patienter) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ( $p=0,028$ ) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens per 1 000 patientår var 8,8. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ( $p=0,193$ ). I en post hoc-subgruppsanalys av högriskpatienter (totalt 9 302 patienter) med en SCORE-risk vid baseline  $\geq 5$  % (extrapolerad för att inkludera patienter över 65 år) förelåg en signifikant reduktion av det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ( $p=0,0003$ ) med rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i händelsefrekvens var 5,1 per 1 000 patientår. Den totala mortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp ( $p=0,076$ ).

I JUPITER-studien avbröt 6,6 % av rosuvastatinbehandlade och 6,2 % av placebobehandlade patienter användningen av studieläkemedlen på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), buksmärtor (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) och hudutslag (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De vanligaste

biverkningarna som förekom i minst lika hög frekvens som med placebo var urinvägsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngit (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), ryggsmärtor (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) och myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Kopplat till rosuvastatin

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Metabolism*

Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10 %). *In vitro* metabolism studier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin har låg affinitet till cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 deltar i mindre omfattning. De huvudsakliga metaboliterna är N-desmetylm metaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylm metaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara kliniskt inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av HMG-CoA reduktas.

#### *Eliminering*

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

#### *Linjäritet/icke-linjäritet*

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

#### *Ålder och kön*

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

#### *Etnisk tillhörighet*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning sågs att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkade plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-desmetylm metaboliten. Personer med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) hade en 3-faldig ökning av

plasmakoncentrationen av rosuvastatin och en 9-faldig ökning av koncentrationen av N-desmetylm metabolit jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen vid steady state för patienter som genomgår hemodialys var ca 50 % högre än hos friska frivilliga.

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Genetiska polymorfismer*

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

#### Kopplat till perindopril

##### Absorption

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindopriils plasmahalveringstid är 1 timme.

##### Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen i plasma är 20 % (huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym), men bindningen är koncentrationsberoende.

##### Metabolism

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

##### Eliminering

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

##### Linjäritet/icke-linjäritet

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

##### *Äldre*

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

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

Dialysclearance av perindoprilat är motsvarande 70 ml/min.

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### Kopplat till amlodipin

#### Absorption

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

#### Distribution

Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

#### Eliminering

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag.

### *Nedsatt leverfunktion*

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40–60 %.

### *Äldre population*

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

### *Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande*

Samtidig administrering av perindopril med rosuvastatin resulterade i något lägre toppnivåer för perindopril och dess aktiva metabolit perindoprilat med ungefär 10 %, vilket inte påverkar effekten eller säkerheten för kombinerad användning av perindopril och rosuvastatin.

Samtidig användning av rosuvastatin med amlodipin resulterade i något högre toppnivåer för rosuvastatin med 16 %, vilket inte påverkar effekten eller säkerheten för kombinerad användning av rosuvastatin och amlodipin.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Kopplat till rosuvastatin

Preklinisk data om rosuvastatin visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet. Specifika tester för effekter på hERG har inte utvärderats. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer var följande: I toxicitetsstudier vid upprepad

dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin hos mus, råttor och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsa hos hundar men inte hos apor. Därtill observerades testikulär toxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råttor, med minskad kullstorlek, vikt och överlevnad vid maternellt toxiska doser, vilka gav flera gånger högre systemisk exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

#### Kopplat till perindopril

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råttor och apa) är målorganet njuren, med reversibel skada. Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier. Reproduktionstoxikologiska studier (råttor, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Hämmare av angiotensinkonverterande enzym har emellertid, som klass, visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda effekter hos gnagare och kanin: njurlesioner och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Fertiliteten försämrades inte hos varken han- eller honråttor. Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råttor och mus.

#### Kopplat till amlodipin

##### *Reproduktionstoxikologi*

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

##### *Nedsatt fertilitet*

Ingen effekt på fertiliteten sågs hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, sågs minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

##### *Carcinogenes, mutagenes*

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (typ 200)

Mikrokristallin cellulosa (typ 112)

Krospovidon (typ A)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk

Gul järnoxid (E172) – *undantaget 20 mg/10 mg/8 mg filmdragerade tabletter*

Röd järnoxid (E172) – *endast i 20 mg/5 mg/ 4 mg filmdragerade tabletter, 10 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter och 10 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter*

Svart järnoxid (E172) – *endast i 10 mg/5 mg/8 mg filmdragerade tabletter och 10 mg/5 mg/4 mg filmdragerade tabletter*

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (OPA/Al/PVC/Al): 30, 60, 90 och 100 filmdragerade tabletter i en ask.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr

10 mg/5 mg/ 4 mg: 36194

10 mg/5 mg/8 mg: 36195

10 mg/10 mg/8 mg: 36196

20 mg/5 mg/4 mg: 36197

20 mg/ 5mg/8 mg: 36198

20 mg/10 mg/8 mg: 36199

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 14.11.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.6.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).