

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν όλες οι περιεκτικότητες στη συσκευασία Blister αλουμινίου των 14 δισκίων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Crestor™ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 5 mg, 10 mg, 20 mg και 40 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει είτε 5 mg, 10 mg, 20 mg ή 40 mg rosuvastatin (ως rosuvastatin calcium).

Κάθε δισκίο των 5 mg περιέχει 94,88 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε δισκίο των 10 mg περιέχει 91,3 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε δισκίο των 20 mg περιέχει 182,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε δισκίο των 40 mg περιέχει 168,32 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για μία πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. Παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Crestor 5 mg

Δισκία στρογγυλά, κίτρινου χρώματος, με την εκτύπωση 'ZD4522' και '5' στην μία όψη και χωρίς καμία εκτύπωση στην άλλη.

Crestor 10 mg

Δισκία στρογγυλά, ροζ χρώματος, με την εκτύπωση 'ZD4522' και '10' στην μία όψη και χωρίς καμία εκτύπωση στην άλλη.

Crestor 20 mg

Δισκία στρογγυλά, ροζ χρώματος, με την εκτύπωση 'ZD4522' και '20' στην μία όψη και χωρίς καμία εκτύπωση στην άλλη.

Crestor 40 mg

Δισκία οβάλ, ροζ χρώματος, με την εκτύπωση 'ZD4522' στην μία όψη και '40' στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 10 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου IIb), ως συμπλήρωμα της διαίτας, όταν η ανταπόκριση στην διαίτα και άλλες μη φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκής.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία, ως συμπλήρωμα της διαίτας και άλλων θεραπευτικών αγωγών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση της LDL εκ του πλάσματος) ή όταν αυτές οι αγωγές δεν είναι κατάλληλες.

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων

Πρόληψη των κύριων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που εκτιμάται ότι είναι υψηλού κινδύνου για το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο (βλ. Παράγραφο 5.1), ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί στην καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα, την οποία πρέπει να συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον στόχο της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες, συναινετικές, θεραπευτικές οδηγίες.

Το Crestor μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 ή 10 mg από του στόματος εφάπαξ ημερησίως τόσο για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με στατίνες όσο και για τους ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Για την επιλογή της δόσης έναρξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα επίπεδα χοληστερόλης κάθε ασθενή και ο μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος καθώς και ο ενδεχόμενος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε πιο κάτω). Προσαρμογή της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο μπορεί να γίνει μετά από 4 εβδομάδες, εάν είναι απαραίτητο (βλ. Παράγραφο 5.1.). Λόγω της αυξημένης συχνότητας αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με την δόση των 40 mg σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις (βλ. Παράγραφο. 4.8), μια τελική ρύθμιση στην μέγιστη δόση των 40 mg θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ιδιαίτερα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία) που δεν επιτυγχάνουν το θεραπευτικό τους στόχο με 20 mg, και στους οποίους θα πρέπει να διενεργείται περιοδικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.4). Όταν χορηγηθεί η δόση των 40 mg, συνιστάται επίβλεψη από ειδικό γιατρό.

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων

Στη μελέτη μείωσης του κινδύνου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 20 mg ημερησίως (βλ. Παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική χρήση πρέπει να διεξάγεται μόνο από ειδικούς.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 10 με 17 ετών (αγόρια Tanner Stage II και άνω, και κορίτσια τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την εμμηναρχή)

Σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η συνήθης δόση έναρξης είναι 5 mg ημερησίως. Το σύνηθες εύρος δόσης είναι 5-20 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως. Η τιτλοποίηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την ατομική απόκριση και την ανοχή των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. Παράγραφο 4.4). Στα παιδιά και τους εφήβους πρέπει να εφαρμόζεται καθιερωμένη

υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με rosuvastatin και η διαίτα θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rosuvastatin. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 20 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Το δισκίο των 40 mg δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Παιδιά μικρότερα από 10 ετών

Η εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών είναι περιορισμένη σε έναν μικρό αριθμό παιδιών (ηλικίας μεταξύ 8 και 10 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Ως εκ τούτου, το Crestor δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

Συνιστάται δόση έναρξης 5 mg για τους ασθενείς ηλικίας > 70 ετών (βλ. Παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται άλλη προσαρμογή της δοσολογίας σε σχέση με την ηλικία.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min) είναι 5 mg. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του Crestor σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλ. Παράγραφο 4.3 και Παράγραφο 5.2).

Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπήρξε αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε rosuvastatin σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Εντούτοις αυξημένη συστηματική έκθεση παρατηρήθηκε σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 8 και 9 (βλ. Παράγραφο 5.2). Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας (βλ. Παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh άνω του 9. Η χρήση του Crestor σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο αντενδείκνυται (βλ. Παράγραφο 4.3).

Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε Ασιάτες (βλ. Παράγραφο 4.4 και Παράγραφο 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους Ασιάτες ασθενείς είναι 5 mg. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

Δοσολογία σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια είναι 5 mg (βλέπε Παράγραφο 4.4).

Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

Το Crestor αντενδείκνυται :

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη rosuvastatin ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων ανεξήγητων, επίμονων αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού και

οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτατου ορίου της φυσιολογικής τιμής.

- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη.
- κατά την κύηση και γαλουχία και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομύλυση. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

- μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min)
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής βλάβης με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτης
- κατάχρηση αλκοόλ
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα
- χορήγηση σε Ασιάτες ασθενείς
- ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών

(βλ. Παραγράφους. 4.4, 4.5 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις Crestor, ιδιαίτερα 40 mg, όπου, στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν παροδική και διαλείπουσα. Η πρωτεϊνουρία δεν φάνηκε να προμηνύει οξεία ή επιδεινούμενη νεφρική νόσο (βλ. Παράγραφο 4.8). Η συχνότητα αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων που σχετίζεται με το Crestor κατά τη χρήση του μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg. Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται στα πλαίσια των περιοδικών ελέγχων των ασθενών που λαμβάνουν δόση 40 mg.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μυς

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομύλυση, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Crestor με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ραβδομύλυσης με τη χρήση ezetimide σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. Παράγραφο 4.5) και απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μαζί. Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα αναφοράς της ραβδομύλυσης που σχετίζεται με το Crestor κατά την χρήση του μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 40 mg.

Μέτρηση της κρεατινικής κινάσης

Η κρεατινική κινάση (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή όταν συνυπάρχει μία εύλογη εναλλακτική αιτία αύξησης της CK, που μπορεί να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN) θα πρέπει να διενεργηθεί επιβεβαιωτικός έλεγχος εντός 5-7 ημερών. Εάν ο επαναληπτικός έλεγχος επιβεβαιώσει τιμή της CK κατά την έναρξη > 5 x ULN, δε θα πρέπει να αρχίσει θεραπεία.

Πριν τη θεραπεία

Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, το Crestor πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομύωση. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

- έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- υποθυροειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής βλάβης με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτη
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία > 70 ετών
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (βλ. Παράγραφο 5.2)
- ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών

Σε αυτούς τους ασθενείς ο κίνδυνος από τη θεραπεία θα πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με το πιθανό όφελος, ενώ συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5 x ULN), η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητο μυϊκό πόνο, αδυναμία ή κράμπες, ιδιαίτερα αν συνοδεύονται από κακουχία ή πυρετό. Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης (CK). Εάν τα επίπεδα της CK είναι σαφώς αυξημένα (>5 x ULN) ή τα συμπτώματα από το μυϊκό σύστημα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι \leq 5xULN). Εάν τα συμπτώματα παρέλθουν και τα επίπεδα CK υποχωρήσουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί η επανέναρξη του Crestor ή εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Μέτρηση των επιπέδων CK, ως εξέταση ρουτίνας, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται.

Σε κλινικές μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν Crestor συγχρόνως με κάποια άλλη αγωγή δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μυς. Εντούτοις, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς HMG-CoA αναγωγάσης μαζί με παράγωγα ινικού οξέος, συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζιλής, με κυκλοσπορίνη, νικοτινικό οξύ, αντιμυκητιασικά τύπου -αζολών, αναστολείς πρωτεάσης και μακρολιδικά αντιβιοτικά. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Συνεπώς ο συνδυασμός Crestor και γεμφιβροζιλής δε συνιστάται. Το όφελος από την περαιτέρω μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Crestor με φιμπράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου από τους συνδυασμούς αυτούς. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. Παράγραφο 4.5 και Παράγραφο 4.8).

Το Crestor δε πρέπει να χορηγείται σε κανέναν ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή προδιαθέτει σε ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας, ως επακόλουθο ραβδομύωσης (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζων χειρουργική επέμβαση, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινολογικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή μη-ελεγχόμενοι σπασμοί).

Επιδράσεις στο ήπαρ

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, το Crestor πρέπει να

χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικά μεγάλες ποσότητες αλκοόλ και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και στους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που υπερβαίνουν το τριπλάσιο της ανώτατης φυσιολογικής τιμής, η χορήγηση του Crestor θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνιστάται κυρίως σε αύξηση των τρανσαμινασών) κατά την χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία ως επακόλουθο υποθυροειδισμού ή νεφρωσικού συνδρόμου, η υποκείμενη νόσος θα πρέπει να θεραπευτεί πριν την έναρξη της θεραπείας με Crestor.

Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν αύξηση της έκθεσης σε Ασιάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (βλ. Παράγραφο 4.2 και Παράγραφο 5.2).

Αναστολείς πρωτεάσης

Η συγχορήγηση με τους αναστολείς της πρωτεάσης δεν συνιστάται (δείτε παράγραφο 4.5)

Δυσανεξία λακτόζης

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας γαλακτόζης, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ειδικά σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.8). Στα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και επιδείνωση της γενικότερης υγείας (κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ότι κάποιος ασθενής έχει εμφανίσει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας (5,6 με 6,9 mmol/L), η θεραπεία με rosuvastatin έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη (βλ. Παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής ανάπτυξης (ύψος), του βάρους, του ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) και δευτερευόντων χαρακτηριστικών της σεξουαλικής ωρίμανσης - Tanner stages σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 με 17 ετών που λαμβάνουν rosuvastatin είναι περιορισμένη σε χρονική περίοδο ενός έτους. Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. Παράγραφο 5.1). Η εμπειρία από κλινικές μελέτες σε παιδιά και έφηβους ασθενείς είναι περιορισμένη και οι μακροχρόνιες επιδράσεις της rosuvastatin (>1 χρόνο) στην εφηβεία είναι άγνωστες.

Σε κλινική μελέτη σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν rosuvastatin για 52 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της CK >10xULN και μυϊκά συμπτώματα

μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με αντίστοιχες κλινικές μελέτες σε ενήλικες (βλ. Παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κυκλοσπορίνη: Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με Crestor και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της rosuvastatin ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλ. παρ. 4.3 Αντενδείξεις).

Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η έναρξη της θεραπείας με Crestor ή η ρύθμιση σε μεγαλύτερες δόσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά) μπορεί να επιφέρει αύξηση στις τιμές INR (International Normalised Ratio). Η διακοπή του Crestor ή η ρύθμιση σε μικρότερες δόσεις μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών INR. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται κατάλληλος έλεγχος των τιμών INR.

Γεμφιβροζίλη και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα: Η συγχορήγηση Crestor με γεμφιβροζίλη επέφερε διπλασιασμό της C_{max} και της AUC της rosuvastatin (βλ. Παράγραφο 4.4).

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τη φαινοφιβράτη, εντούτοις μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιβράτη, άλλες φιβράτες και υπολιπιδαιμικές δόσεις (> ή ίσες με 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, προφανώς γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται και ως μονοθεραπεία. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. Παράγραφο 4.3 και Παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να ξεκινούν τη θεραπεία με 5 mg.

Ezetimide: Η ταυτόχρονη χρήση Crestor και ezetimide δεν επέφερε καμία αλλαγή της AUC ή της C_{max} των δύο φαρμάκων. Ωστόσο, μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα σε Crestor και ezetimide δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. Παράγραφο 4.4).

Αναστολείς πρωτεάσης: Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα της πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 20 mg ροσουβαστατίνης και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (400 mg λοπιναβίρης/ 100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές σχετίστηκε με μία κατά προσέγγιση διπλάσια και πενταπλάσια αύξηση στην steady-state AUC(0-24) και την C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με HIV, οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης, δεν συνιστάται (δείτε επίσης παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα: Η ταυτόχρονη χορήγηση Crestor με εναιώρημα αντιόξινου σκευάσματος που περιείχε υδροξείδιο του αργιλίου και του μαγνησίου, επέφερε μείωση της συγκέντρωσης της rosuvastatin στο πλάσμα κατά περίπου 50%. Η επίδραση αυτή μετριάστηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το

Crestor. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Ερυθρομυκίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση Crestor με ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μείωση κατά 20% της AUC (0-t) της rosuvastatin και κατά 30% της C_{max} . Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κινητικότητας του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη.

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης: Ταυτόχρονη χορήγηση Crestor με από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό επέφερε αύξηση στην AUC της αιθυνολοιστραδιόλης και νοργεστρέλης κατά 26% και 34% αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα όταν επιλέγεται η δοσολογία των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα Crestor και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και συνεπώς, μια παρόμοια επίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εντούτοις, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές μελέτες και έγινε καλά ανεκτός.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Βάσει των στοιχείων από εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη.

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450: Τα αποτελέσματα *in vitro* και *in vivo* μελετών δείχνουν ότι η rosuvastatin δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η rosuvastatin είναι «φτωχό» υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της rosuvastatin και της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4). Ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης (αναστολέας του CYP3A4) και της rosuvastatin είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της rosuvastatin κατά 28%. Αυτή η μικρή αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Συνεπώς δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να προέρχονται από τον μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Crestor αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Επειδή, η χοληστερόλη και άλλα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο ενδεχόμενος κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής κατά την κύηση υπερσχύει του οφέλους της θεραπείας. Μελέτες σε πειραματόζωα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλ. Παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το προϊόν αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Στους αρουραίους η rosuvastatin απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε σχέση με την απέκκριση στο γάλα σε ανθρώπους (βλ. παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Crestor στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, βάσει των φαρμακοδυναμικών του ιδιοτήτων, το Crestor είναι απίθανο να επηρεάζει αυτή την ικανότητα. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να

παρουσιαστεί ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με το Crestor είναι συνήθως ήπιες και παροδικές.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Crestor αποχώρησε εξαιτίας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως εξής: συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Συχνές: σακχαρώδης διαβήτης¹

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος

Σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού:

Όχι συχνές: κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: μυαλγία

Σπάνιες: μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και ραβδομύλυση

Γενικές διαταραχές:

Συχνές: αδυναμία

¹Παρατηρήθηκαν στη μελέτη JUPITER (συνολική αναφερόμενη συχνότητα 2,8% για τη rosuvastatin και 2,3% για το εικονικό φάρμακο) κυρίως σε ασθενείς με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (5,6 με 6,9 mmol/L).

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών τείνει να είναι δόσοεξαρτώμενη.

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick), και είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν Crestor. Μεταβολές της πρωτεϊνουρίας από μηδέν ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο, κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 mg ή 20 mg ήταν <1% και περίπου 3% με 40 mg. Μια μικρή αύξηση από μηδέν ή ίχνη σε + παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία ελαττώνεται ή εξαφανίζεται αυτόματα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Η ανασκόπηση των δεδομένων κλινικών δοκιμών και η εμπειρία από την κυκλοφορία του προϊόντος μέχρι σήμερα δεν υποδηλώνουν ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ πρωτεϊνουρίας και οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Crestor έχει παρατηρηθεί αιματουρία και τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η επίπτωση είναι μικρή.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Crestor έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και σπάνια ραβδομύλυση με

και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg.

Δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα CK έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβε rosuvastatin. Στην πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα (>5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. Παράγραφο 4.4).

Ηπατικές επιδράσεις: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβε rosuvastatin παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στις τρανσαμινάσες. Στην πλειοψηφία τους τα περιστατικά αυτά ήταν ήπια, ασυμπτωματικά και παροδικά...

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (Post Marketing Experience):

Εκτός από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Crestor:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Πολύ σπάνιες: πολυνευροπάθεια, απώλεια μνήμης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Μη γνωστές: βήχας, δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού: Μη γνωστές: διάρροια

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Πολύ σπάνιες: ίκτερος, ηπατίτιδα, σπάνιες: αυξημένες τρανσαμινάσες του ήπατος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Μη γνωστές: σύνδρομο Stevens-Johnson

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος: Πολύ σπάνιες: αρθραλγίες

Νεφρικές διαταραχές: Πολύ σπάνιες: Αιματουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Μη γνωστές: οίδημα

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

Κατάθλιψη

Διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και εφιαλτών

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.4).

Η συχνότητα αναφοράς ραβδομύωσης, σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται κυρίως σε αύξηση των τρανσαμινάσων) είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10xULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μία κλινική μελέτη 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες (βλ. Παράγραφο 4.4). Από άλλες απόψεις, το προφίλ ασφάλειας της rosuvastatin ήταν παρόμοιο σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα υποστηρικτικά μέτρα. Πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και των επιπέδων κρεατινικής φωσφοκινάσης (CK). Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης

Κωδικός ATC: C10A A07

Μηχανισμός δράσης

Η rosuvastatin είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, η οποία αποτελεί το ένζυμο που ρυθμίζει την ταχύτητα μετατροπής του 3-υδροξυ-3 μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου A σε μεβαλονικό οξύ, μια πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης. Η κύρια περιοχή δράσης της rosuvastatin είναι το ήπαρ, το όργανο στόχος για τη μείωση της χοληστερόλης.

Η rosuvastatin αυξάνει τον αριθμό των ηπατικών LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων, ενισχύοντας την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL και αναστέλλει την ηπατική σύνθεση της VLDL, μειώνοντας έτσι τον συνολικό αριθμό των σωματιδίων VLDL και LDL.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Crestor ελαττώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης, μειώνει την απολιποπρωτεΐνη B (ApoB), non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και αυξάνει την Apo A-I (βλέπε πίνακα 1). Το Crestor επίσης ελαττώνει τα κλάσματα LDL -C/HDL-C, ολική C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Πίνακας 1 Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa και IIb) (προσαρμοσθείσα μέση % μεταβολή, σε σχέση με τις τιμές έναρξης).

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

Θεραπευτικό αποτέλεσμα στο Crestor είναι εμφανές εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες και διατηρείται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Το Crestor είναι αποτελεσματικό σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, ανεξάρτητα από εθνικότητα, γένος ή ηλικία και σε ειδικούς πληθυσμούς όπως διαβητικοί, ή ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Από συγκεντρωτικά στοιχεία μελέτης φάσης III το Crestor αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου IIa και IIb (μέση τιμή LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/l) όσον αφορά τους αναγνωρισμένους στόχους των κατευθυντήριων οδηγιών της European Atherosclerosis Society (EAS, 1998). Σε περίπου 80% των ασθενών που έλαβαν 10 mg επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/l).

Σε μια μεγάλη μελέτη, 435 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έλαβαν Crestor από 20 mg έως 80 mg σύμφωνα με ένα σχεδιασμό υποχρεωτικής αύξησης της δόσης. Όλες οι δόσεις παρουσίασαν ευεργετική επίδραση στις

λιπιδικές παραμέτρους και στους στόχους της θεραπείας. Μετά τη ρύθμιση σε ημερήσια δόση 40 mg (διάστημα θεραπείας 12 εβδομάδων) η LDL-C μειώθηκε κατά 53%. Σε 33% των ασθενών επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/l).

Σε μία ανοιχτή μελέτη ταχείας τιτλοποίησης, 42 ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αξιολογήθηκαν για την ανταπόκρισή τους σε δόσεις Crestor 20 - 40 mg. Στο σύνολο του πληθυσμού, η μέση ελάττωση της LDL-C ήταν 22%.

Σε κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών, το Crestor έχει αποδειχθεί ότι έχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση των τριγλυκεριδίων, όταν συγχρηγείται με φαινοφιμπράτη και στην αύξηση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νιασίνη (βλ. Παράγραφο 4.4).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (METEOR), 984 ασθενείς ηλικίας 45 έως 70 ετών και με χαμηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (οριζόμενος ως 10-ετής κίνδυνος κατά Framingham < 10%), με μέση τιμή LDL-χοληστερόλης 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), αλλά με υποκλινική αθηροσκλήρωση (εντοπιζόμενη από το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδος CIMT), τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg ροσουβαστατίνης εφάπαξ ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο για 2 έτη. Η ροσουβαστατίνη ελάττωσε σημαντικά το ρυθμό εξέλιξης του μέγιστου CIMT για τα 12 σημεία της καρωτίδας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά $-0,0145$ mm / έτος [95% διάστημα εμπιστοσύνης $-0,0196$, $-0,0093$, $p < 0,0001$]. Η αλλαγή από την γραμμή εκκίνησης ήταν $-0,0014$ mm / έτος ($-0,12\%$ /έτος (μη σημαντική)) για την ροσουβαστατίνη συγκριτικά με μία πρόοδο $+0,0131$ mm / έτος ($1,12\%$ / έτος ($p < 0,0001$)) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν έχει καταδειχθεί άμεση συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του CIMT και στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε στην METEOR είναι χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και δεν εκπροσωπεί τον πληθυσμό στόχο του Crestor 40mg. Η δόση των 40mg πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), η επίδραση της rosuvastatin στην εμφάνιση των σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αρτηριοσκληρωτικής νόσου προσδιορίστηκε σε 17.802 άντρες (≥ 50 ετών) και γυναίκες (≥ 60 ετών).

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη επιλέχθηκαν τυχαία για το εικονικό φάρμακο ($n=8901$) ή τη rosuvastatin 20 mg μία φορά ημερησίως ($n=8901$) και ήταν υπό παρακολούθηση για μία μέση διάρκεια 2 χρόνων.

Η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης μειώθηκε κατά 45% ($p < 0,001$) στην ομάδα της rosuvastatin σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μία post-hoc ανάλυση μίας υποομάδας υψηλού κινδύνου με αρχική τιμή Framingham risk score $> 20\%$ (1558 άτομα) υπήρξε σημαντική μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p < 0,028$) στη θεραπεία με rosuvastatin έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η απόλυτη μείωση κινδύνου στο ποσοστό συμβαμάτων ανά 1000 ασθενείς-χρόνο ήταν 8,8. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p = 0,193$). Σε μία post-hoc ανάλυση μίας υποομάδας υψηλού κινδύνου (συνολικά 9302 άτομα) με αρχική τιμή κινδύνου SCORE $\geq 5\%$ (υπολογίστηκε να συμπεριληφθούν άτομα άνω των 65 ετών) υπήρχε σημαντική μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p = 0,0003$) στη θεραπεία με rosuvastatin έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η απόλυτη μείωση κινδύνου στο

ποσοστό συμβαμάτων ήταν 5,1 ανά 1000 ασθενείς-χρόνο. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p=0,076$).

Στην μελέτη JUPITER υπήρξαν 6,6% ασθενείς της ομάδας της rosuvastatin και 6,2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου που σταμάτησαν τη θεραπεία στη μελέτη λόγω κάποιου ανεπιθύμητου συμβάντος. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν: μυαλγία (0,3% rosuvastatin, 0,2% εικονικό φάρμακο), κοιλιακό άλγος (0,03% rosuvastatin, 0,02% εικονικό φάρμακο) και εξάνθημα (0,02% rosuvastatin, 0,03% εικονικό φάρμακο). Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο με το εικονικό φάρμακο ήταν: ουρολοιμώξη (8,7% rosuvastatin, 8,6% εικονικό φάρμακο), ρινοφαρυγγίτιδα (7,6% rosuvastatin, 7,2% εικονικό φάρμακο), οσφυαλγία (7,6% rosuvastatin, 6,9% εικονικό φάρμακο) και μυαλγία (7,6% rosuvastatin, 6,6% εικονικό φάρμακο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 12 εβδομάδων μελέτη ($n=176$, 97 άρρενες και 79 θήλειες) ακολουθούμενη από μία 40 εβδομάδων ($n=173$, 96 άρρενες και 77 θήλειες), ανοιχτή, φάση τιτλοποίησης της δόσης rosuvastatin, ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών (Tanner stage II-V, θήλειες τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την εμμηναρχή) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία λάμβαναν rosuvastatin 5, 10 ή 20 mg ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια όλοι λάμβαναν rosuvastatin ημερησίως για 40 εβδομάδες. Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, περίπου το 30% των ασθενών ήταν 10-13 ετών και περίπου το 17%, 18%, 40% και 25% ήταν Tanner stage II, III, IV και V, αντιστοίχως.

Η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 38,8%, 44,6% και 50,0% με rosuvastatin 5, 10 και 20 mg, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το 0,7% με το εικονικό φάρμακο.

Στο τέλος της 40 εβδομάδων, ανοιχτής, τιτλοποίησης της δόσης έως την επίτευξη του στόχου, αύξηση της δόσης στο μέγιστο των 20 mg μία φορά ημερησίως, 70 από τους 173 ασθενείς (40,5%) πέτυχαν την επιδιωκόμενη LDL-χοληστερόλη, η οποία ήταν λιγότερο από 2,8 mmol/L.

Μετά από 52 εβδομάδες μελέτης θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. Παράγραφο 4.4). Η εμπειρία από κλινική μελέτη σε παιδιά και εφήβους ασθενείς είναι περιορισμένη και οι μακροχρόνιες επιδράσεις της rosuvastatin (>1 χρόνο) στην εφηβεία είναι άγνωστες. Αυτή η μελέτη ($n=176$) δεν ήταν κατάλληλη για διερεύνηση των σπάνιων ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Τα μέγιστα επίπεδα της rosuvastatin στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 20%.

Κατανομή: Η rosuvastatin συγκεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ που είναι η κύρια περιοχή σύνθεσης της χοληστερόλης και αποβολής της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της rosuvastatin είναι περίπου 134 L. Περίπου το 90% της rosuvastatin είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη.

Μεταβολισμός: Η rosuvastatin υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες μεταβολισμού in vitro με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων,

υποδηλώνουν ότι η rosuvastatin είναι φτωχό υπόστρωμα του μεταβολισμού που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κυρίως ισόενζυμο που εμπλέκεται, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από την rosuvastatin, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η rosuvastatin επηρεάζει περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστηριότητας της κυκλοφορούσης στο αίμα HMG CoA αναγωγής.

Απέκκριση: Περίπου 90% της δόσης της rosuvastatin απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από προσροφημένη και μη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο ποσοστό αποβάλλεται στα ούρα. Ποσοστό περίπου 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της rosuvastatin από το πλάσμα είναι 19 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η μέση γεωμετρική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η πρόσληψη της rosuvastatin από το ήπαρ εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της rosuvastatin.

Γραμμικότητα: Η συστηματική έκθεση στη rosuvastatin αυξάνει αναλογικά με τη δόση. Δεν υπάρχουν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις.

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμού:

Ηλικία και φύλο: Δεν παρουσιάστηκε σχετική κλινικής σημασίας επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της rosuvastatin σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της rosuvastatin σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με αυτή των ενήλικων εθελοντών (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

Φυλή: Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν σχεδόν διπλασιασμό της μέσης AUC και της C_{max} στους Ασιάτες (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιππινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ασιάτες – Ινδοί παρουσιάζουν περίπου 1,3 φορά αύξηση στην μέση AUC και C_{max}. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκασίων και Νέγρων.

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη που έγινε σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της rosuvastatin ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl<30ml/min) είχαν τριπλάσια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος και 9πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα πλάσματος της rosuvastatin σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιάλυση ήταν περίπου 50% υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά των υγιών εθελοντών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία δεν υπήρξαν στοιχεία αυξημένης έκθεσης στη rosuvastatin σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 7 και μικρότερη. Εντούτοις, δύο περιστατικά με βαθμολόγηση 8 και 9 κατά Child-Pugh παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερους βαθμούς Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 9 και άνω.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10 με 17 ετών δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Μία μικρή φαρμακοκινητική μελέτη με rosuvastatin (δίδεται ως πίνακας) σε 18 παιδιατρικούς ασθενείς απέδειξε ότι η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι συγκρίσιμη με την έκθεση στους ενήλικους ασθενείς. Επιπλέον, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν αναμένεται μεγάλη απόκλιση από την αναλογικότητα της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γενοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ειδικά τεστ για την επίδραση στο hERG δεν έχουν αξιολογηθεί. Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης ήταν ως ακολούθως: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ιστοπαθολογικές ηπατικά αλλαγές που οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σε μικρότερο ποσό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους αλλά όχι σε πιθήκους. Σε προσθήκη, τοξικότητα στους όρχεις παρατηρήθηκε σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένο αριθμό νεογνών της γέννας, βάρος νεογνών της γέννας και επιβίωση των νεογνών όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές πολλαπλάσια των θεραπευτικών επιπέδων έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκία 5 mg, 10mg, 20mg και 40mg

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ασβέστιο φωσφορικό
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

Δισκία 5 mg.

Επικάλυψη δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Γλυκερόλη τριοξική
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

Δισκία 10mg, 20mg και 40mg

Επικάλυψη δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Γλυκερόλη τριοξική
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο, κόκκινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Blister: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C. Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C. Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister αλουμινίου των 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 δισκίων και φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο των 30 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca A.E.,

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,
151 25 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Crestor fc tabs 5 mg: 49829/20.09.2005

Crestor fc tabs 10 mg: 43651/02/21.7.2003

Crestor fc tabs 20 mg: 12154/21.7.2003

Crestor fc tabs 40 mg: 35053/21.7.2003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Crestor fc tabs 5 mg: 20.09.2005/02.02.2009

Crestor fc tabs 10 mg: 21.07.2003/02.02.2009

Crestor fc tabs 20 mg: 21.07.2003/02.02.2009

Crestor fc tabs 40 mg: 21.07.2003/02.02.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15.10.2010