**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CELMANTIN 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

CELMANTIN 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

CELMANTIN 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

CELMANTIN 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

CELMANTIN 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg rosuvastatin ως rosuvastatin calcium.

CELMANTIN 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg rosuvastatin ως rosuvastatin calcium.

CELMANTIN 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg rosuvastatin ως rosuvastatin calcium.

CELMANTIN 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg rosuvastatin ως rosuvastatin calcium.

|  |
| --- |
| Έκδοχο με γνωστή δράση: Μονοϋδρική Λακτόζη.  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg περιέχει 101.86 mg μονοϋδρική λακτόζη.  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg περιέχει 96.79 mg μονοϋδρική λακτόζη.  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg περιέχει 193.57 mg μονοϋδρική λακτόζη.  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 40 mg περιέχει 174.98 mg μονοϋδρική λακτόζη.  Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε παράγραφο 6.1. |

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Celmantin 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με το «ROS» πάνω από το«5» στη μία πλευρά και χωρίς τίποτα στην άλλη πλευρά, με διάμετρο 7 mm.

Celmantin 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με το «ROS» πάνω από το«10» στη μία πλευρά και χωρίς τίποτα στην άλλη πλευρά, με διάμετρο 7 mm.

Celmantin 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με το «ROS» πάνω από το«20» στη μία πλευρά και χωρίς τίποτα στην άλλη πλευρά, με διάμετρο 9 mm.

Celmantin 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ροζ, ωοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με το «ROS» στη μία πλευρά και το «40» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις 6.8 x 11.4 mm.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

**Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας**

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 10 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου ΙΙa, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου ΙΙb), ως συμπλήρωμα της δίαιτας, όταν η ανταπόκριση στη δίαιτα και άλλες μη φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκής. Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία, ως συμπλήρωμα της δίαιτας 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 δίαιτα, 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.

Δοσολογία

**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 δίαιτα πριν την έναρξη της θεραπείας με rosuvastatin και η δίαιτα 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 Celmantin 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 Celmantin 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 Celmantin 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).

**Γενετικοί πολυμορφισμοί**

Συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της έκθεσης σε ροσουβαστατίνη (βλ. Παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς αυτούς, που είναι γνωστό ότι έχουν τέτοια συγκεκριμένα είδη πολυμορφισμών, συνιστάται να λαμβάνουν μια μικρότερη ημερήσια δόση του Celmantin.

**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).

**Συγχορήγηση**

H ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) αυξάνεται όταν το Celmantin χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω αλληλεπιδράσεων με αυτές τις πρωτεΐνες μεταφορείς (π.χ. η κυκλοσπορίνη και ορισμένοι αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, της λοπιναβίρης, και / ή tipranavir, βλέπε Παραγράφους 4.4 και 4.5). Όποτε είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα, και, εάν είναι αναγκαίο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με το Celmantin. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Celmantin είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να μελετούνται προσεκτικά τα οφέλη και οι κίνδυνοι της ταυτόχρονης θεραπείας και η ρύθμιση της δόσης του Celmantin (βλ. παράγραφο 4.5)

Τρόπος χορήγησης

To Celmantin μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

**4.3 Αντενδείξεις**

To Celmantin αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στo δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην Παράγραφο 6.1.

- 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 τη γαλουχία και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομυόλυση. 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 αναγωγάσης 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 ροσουβαστατίνης, 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 μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg. Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται στα πλαίσια των περιοδικών ελέγχων των ασθενών που λαμβάνουν τη δόση των 40 mg.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μυς

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομυόλυση, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ραβδομυόλυσης με τη χρήση ezetimide σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. 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 αναγωγάσης, η συχνότητα αναφοράς της ραβδομυόλυσης που σχετίζεται με τη ροσουβαστατίνη κατά την χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου 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, η ροσουβαστατίνη πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομυόλυση. 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 4.2, 4.5 και 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 ≤ 5xULN). Εάν τα συμπτώματα παρέλθουν και τα επίπεδα CK υποχωρήσουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί η επανέναρξη του Celmantin 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.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές μεσολάβησης του ανοσοποιητικού συστήματος στη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από μυϊκή αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης που επιμένουν παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε κλινικές μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη 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 γεμφιβροζίλης, 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 ροσουβαστατίνης και γεμφιμπροζίλης δε συνιστάται. Το όφελος από την περαιτέρω μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση της ροσουβαστατίνης με φιμπράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου από τους συνδυασμούς αυτούς. H δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. Παράγραφο 4.5 και Παράγραφο 4.8).

Tο Celmantin δε πρέπει να χορηγείται σε κανέναν ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή προδιαθέτει σε ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας, ως επακόλουθο ραβδομυόλυσης (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 Celmantin 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 Celmantin θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται. H συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται 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 Celmantin.

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

Αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί σε άτομα που λάμβαναν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά το όφελος που θα έχουν από τη μείωση των λιπιδίων με τη χρήση του Celmantin και την πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και μέχρι την τιτλοποίηση των δόσεων του Celmantin σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη χρήση με ορισμένους αναστολείς πρωτεάσης δεν συνιστάται εκτός εάν η δόση του Celmantin προσαρμοστεί. (βλέπε Παραγράφους 4.2 και 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

Ορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι στατίνες σαν ομάδα φαρμάκων, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και σε μερικούς ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση στο μέλλον διαβήτη, μπορεί να εμφανιστεί ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου είναι κατάλληλη μια τυπική αντιδιαβητική θεραπεία. Ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση των αγγειακών κινδύνων με τις στατίνες και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να είναι ένας λόγος για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνη. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5.6 έως 6.9 mm/L, BMI >30 kg/m2, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στη μελέτη JUPITER, η αναφερόμενη ολική συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 2,8% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης και 2,3% του εικονικού φαρμάκου, κυρίως σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας 5.6 – 5.9 mmol / L

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής ανάπτυξης (ύψος), του βάρους, του ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) και δευτερευόντων χαρακτηριστικών της σεξουαλικής ωρίμανσης κατηγοριοποίηση κατά Tanner σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 με 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη είναι περιορισμένη στη 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 ροσουβαστατίνης (>1 χρόνο) στην εφηβεία είναι άγνωστες.

Σε κλινική μελέτη σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν ροσουβαστατίνη 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**

Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη ροσουβαστατίνη

**Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφορέα:** Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα OATP1B1 της ηπατικής πρόσληψης και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος της ροσουβαστατίνης και αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5, Πίνακας 1).

*Κυκλοσπορίνη:* Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με ροσουβαστατίνη και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλέπε Πίνακα 1). Το Celmantin αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. Παράγραφο 4.3).

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

*Αναστολείς πρωτεάσης*: Αν και ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η συγχορήγηση αναστολέα πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση σε rosuvastatin (βλ. Πίνακα 1). Για παράδειγμα, σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, συνχορήγηση των 10 mg rosuvastatin και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρη / 100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές συνδέθηκε με μία περίπου τριπλάσια και επτά-πλάσια αύξηση στα AUC και Cmax της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση του Celmantin με ορισμένους συνδυασμούς αναστολέων πρωτεάσης μπορεί να μελετηθεί μετά από προσεκτική εξέταση των προσαρμογών των δόσεων του Celmantin με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης σε rosuvastatin (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1)

**Γεμφιβροζίλη και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα:** Η συγχορήγηση Celmantin με γεμφιβροζίλη επέφερε διπλασιασμό της Cmax και της AUC της ροσουβαστατίνης (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 αναγωγάσης, προφανώς γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται και ως μονοθεραπεία. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να ξεκινούν τη θεραπεία με 5 mg.

**Ezetimibe:** Η ταυτόχρονη χρήση Celmantin 10mg και ezetimide 10mg οδήγησε σε αύξηση κατά 1,2 φορές της AUC της ροσουβαστατίνης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (Πίνακας 1). Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα στο Celmantin και το ezetimide δεν μπορεί να αποκλειστεί (Βλ. Παράγραφο 4.4).

**Αντιόξινα:** Η ταυτόχρονη χορήγηση Celmantin 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 Celmantin. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

**Ερυθρομυκίνη:** Ταυτόχρονη χορήγηση Celmantin με ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μείωση κατά 20% της AUC της ροσουβαστατίνης και κατά 30% της Cmax. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κινητικότητας του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη.

**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. Συνεπώς δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να προέρχονται από τον μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450. 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).

**Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογές της δόσης της rosuvastatin (βλ. και Πίνακα 1):**

Οι δόσεις του Celmantin πρέπει να αναπροσαρμοστούν, όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση του Celmantin με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση σε ροσουβαστατίνη,. Εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) σε ροσουβαστατίνη είναι περίπου 2-φορές ή μεγαλύτερη η δόση έναρξης είναι Celmantin 5 mg άπαξ ημερησίως. Η μέγιστη ημερήσια δόση του Celmantin θα πρέπει να ρυθμιστεί έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση σε rosuvastatin να μην είναι πιθανό υπερβαίνει την αντίστοιχη έκθεση μετά τη λήψη 40 mg ημερήσιας δόσης Celmantin χωρίς την επίδραση άλλων αλληλεπιδρώντων φαρμακευτικών προϊλοντων, για παράδειγμα, μια δόση των 20 mg Celmantin με γεμφιπροζίλη (1,9 φορές αύξηση), και μία δόση 10 mg του Celmantin με το συνδυασμό ritonavir / αταζαναβίρη (3,1 φορές αύξηση).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Πίνακας 1 Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση σε ροσουβαστατίνη (AUC, κατά φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές** | | |
| **Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου** | **Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης** | **Μεταβολή του AUC\* της ροσουβαστατίνης** |
| Ciclosporin 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες | 10 mg OD, 10 ημέρες | 7.1-φορές ↑ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 ημέρες | 10 mg, εφάπαξ δόση | 3.1- φορές ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 ημέρες | 20 mg OD, 7 ημέρες | 2.1- φορές ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ημέρες | 80 mg, εφάπαξ δόση | 1.9- φορές ↑ |
| Eltrombopag 75 mg OD, 10 ημέρες | 10 mg, εφάπαξ δόση | 1.6- φορές ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 days | 10 mg OD, 7 ημέρες | 1.5- φορές ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 ημέρες | 10 mg, εφάπαξ δόση | 1.4- φορές ↑ |
| Dronedarone 400 mg BID | Δεν είναι διαθέσιμο | 1.4- φορές ↑ |
| Itraconazole 200 mg OD, 5 ημέρες | 10 mg, εφάπαξ δόση | \*\*1.4- φορές ↑ |
| Ezetimibe 10 mg OD, 14 ημέρες | 10 mg, OD, 14 ημέρες | \*\*1.2- φορές ↑ |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 ημέρες | 10 mg, εφάπαξ δόση | ↔ |
| Aleglitazar 0.3 mg, 7 ημέρες | 40 mg, 7 ημέρες | ↔ |
| Silymarin 140 mg TID, 5 ημέρες | 10 mg, εφάπαξ δόση | ↔ |
| Fenofibrate 67 mg TID, 7 ημέρες | 10 mg, 7 ημέρες | ↔ |
| Rifampin 450 mg OD, 7 ημέρες | 20 mg, εφάπαξ δόση | ↔ |
| Ketoconazole 200 mg BID, 7 ημέρες | 80 mg, εφάπαξ δόση | ↔ |
| Fluconazole 200 mg OD, 11 ημέρες | 80 mg, εφάπαξ δόση | ↔ |
| Erythromycin 500 mg QID, 7 ημέρες | 80 mg, εφάπαξ δόση | 28% ↓ |
| Baicalin 50 mg TID, 14 ημέρες | 20 mg, εφάπαξ δόση | 47% ↓ |
| \* Τα δεδομένα που δίνονται ως x-φορές μεταβολή αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορηγούμενης ροσουβαστατίνης και μόνο. Τα δεδομένα που δίνονται ως % μεταβολή αντιπροσωπεύουν % μεταβολή σε σχέση με ροσουβαστατίνη και μόνο.  Η αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, καμία μεταβολή ως **“**↔”, η μείωση ως “↓”.  \*\*Αρκετές μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί σε διαφορετικές δοσολογίες ροσουβαστατίνης, ο πίνακας δείχνει την πιο σημαντική αναλογία.  OD = μία φορά την ημέρα, BID = δύο φορές την ημέρα, TID = τρεις φορές την ημέρα, QID = τέσσερις φορές την ημέρα | | |

Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

**Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ:** Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη 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 Celmantin ή η ρύθμιση σε μικρότερες δόσεις μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών INR. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται κατάλληλος έλεγχος των τιμών INR.

**Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης:** Ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό επέφερε αύξηση στην AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης 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 ροσουβαστατίνη 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.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Celmantin αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία.

Κύηση

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 αναγωγάσης κατά την κύηση υπερισχύει 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.

Γαλουχία

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 της ροσουβαστατίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, βάσει των φαρμακοδυναμικών του ιδιοτήτων, η ροσουβαστατίνη 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 τη ροσουβαστατίνη είναι συνήθως ήπιες και παροδικές. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη αποχώρησε εξαιτίας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για το rosuvastatin. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC).

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως εξής: Συχνές (≥1/100 έως <1/10); Όχι συχνές (≥1/1,000 έως <1/100); Σπάνιες (≥1/10,000 to <1/1000); Πολύ σπάνιες (<1/10,000); Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται σε δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργανικού Συστήματος** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ σπάνιες** | **Μη γνωστές** |
| *Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος* |  |  | Θρομβοκυττοπε-νία |  |  |
| *Διαταραχές του Ανοσοποιητικού συστήματος* |  |  | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανο-μένου αγγειοοιδήματος |  |  |
| *Ενδοκρινικές διαταραχές* | Σακχαρώδης διαβήτης1 |  |  |  |  |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* |  |  |  |  | Κατάθλιψη |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | Κεφαλαλγία  Ζάλη |  |  | Πολυνευρο-πάθεια  Απώλεια μνήμης | Διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανο-μένων αϋπνίας και εφιαλτών) |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου* |  |  |  |  | Βήχας  Δύσπνοια |
| *Γαστρεντερικές διαταραχές* | Δυσκοιλιό-τητα,  Ναυτία  Κοιλιακό άλγος |  | Παγκρεατίτιδα |  | Διάρροια |
| *Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων* |  |  | Αυξημένες τρανσαμινάσες του ήπατος | Ίκτερος  Ηπατίτιδα |  |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού* |  | Κνησμός  Εξάνθημα  Κνίδωση |  |  | Σύνδρομο Stevens-Johnson |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* | Μυαλγία |  | Μυοπάθεια (συμπεριλαμβανο-μένης της μυοσίτιδας)  Ραβδομυόλυση | Αρθραλγία | Ανοσοδιαμεσολα-βούμενη νεκρωτική μυοπάθεια |
| *Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού* |  |  |  | Αιματουρία |  |
| *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών* |  |  |  | Γυναικομαστία |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις ανάλογα με την χορήγηση* | Ασθένεια |  |  |  | Οίδημα |
| 1 Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή την απουσία των παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας ≥ 5,6 mmol/L, ΒΜΙ> 30 kg/m2, αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης). | | | | | |

Όπως συμβαίνει και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών τείνει να είναι δοσοεξαρτώμενη.

**Επιδράσεις στους νεφρούς:** Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick), και είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. 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 ροσουβαστατίνη 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 ροσουβαστατίνη έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και σπάνια ραβδομυόλυση 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 έλαβαν rosuvastatin. Στην πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ήπια, ασυμπτωματική καιπαροδική. 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.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

* Σεξουαλική δυσλειτουργία.
* Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
* Διαταραχές των τενόντων, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης.

Η συχνότητα αναφοράς ραβδομυόλυσης, σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται κυρίως σε αύξηση των τρανσαμινασών) 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.

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών

Είναι σημαντικό να αναφέρονται μετά την έγκριση του φαρμάκου οι ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους / κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιεσδήποτε ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

**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 ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoΑ αναγωγάσης, η οποία αποτελεί το ένζυμο που ρυθμίζει την ταχύτητα μετατροπής του 3-υδροξυ-3 μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου Α 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  Η ροσουβαστατίνη ελαττώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης, μειώνει την απολιποπρωτεΐνη Β (ΑpoB), non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και αυξάνει την Apo AI (βλέπε πίνακα 1). Η ροσουβαστατίνη 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 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 και ασφάλεια  Η ροσουβαστατίνη είναι αποτελεσματική 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 η ροσουβαστατίνη αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου ΙIa και IΙb (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 ροσουβαστατίνη 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 ροσουβαστατίνης 20 – 40 mg. Στο σύνολο του πληθυσμού, η μέση ελάττωση της LDL-C ήταν 22%.  Σε κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών, η ροσουβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση των τριγλυκεριδίων, όταν συγχορηγείται 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 –0,0014mm / έτος (-0,12%/έτος (μη σημαντική)) για την ροσουβαστατίνη συγκριτικά με μία πρόοδο +0,0131mm / 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 καρδιοαγγειακά επεισόδια. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε στην METEOR είναι χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και δεν εκπροσωπεί τον πληθυσμό στόχο της ροσουβαστατίνης 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 ροσουβαστατίνης 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 ροσουβαστατίνης 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 μιας υποομάδας υψηλού κινδύνου (συνολικά 9302 άτομα) με αρχική τιμή κινδύνου SCORE ≥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: ουρολοίμωξη (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 θήλεις) ακολουθούμενη από μία 40 εβδομάδων (n=173, 96 άρρενες και 77 θήλεις), ανοιχτή, φάση τιτλοποίησης της δόσης rosuvastatin, ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών (Tanner stage II-V, θήλεις 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 ΙΙ, ΙΙΙ, 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

Tα μέγιστα επίπεδα της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 20%.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

H ροσουβαστατίνη υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων, υποδηλώνουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι φτωχό υπόστρωμα του μεταβολισμού που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κυρίως ισοένζυμο που εμπλέκεται, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι ο Ν-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο Ν-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από την rosuvastatin, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη επηρεάζει περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστικότητας της κυκλοφορούσης στο αίμα HMG CoA αναγωγάσης.

Απέκκριση

Περίπου 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης 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 ροσουβαστατίνης από το πλάσμα είναι 19 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. H μέση γεωμετρική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η πρόσληψη της ροσουβαστατίνης από το ήπαρ εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της ροσουβαστατίνης.

Γραμμικότητα/Μη-γραμμικότητα:

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

**Ειδικοί πληθυσμοί:**

**Ηλικία και φύλο:** Δεν παρουσιάστηκε σχετική κλινικής σημασίας επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της rosuvastatin σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης 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 Cmax 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 Cmax. 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 ροσουβαστατίνης ή του Ν-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl<30ml/min) είχαν τριπλάσια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος και 9πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του Ν-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα πλάσματος της ροσουβαστατίνης 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 ροσουβαστατίνη 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.

**Genetic polymorphisms:** Disposition of HMG-CoA reductase inhibitors, including rosuvastatin, involves OATP1B1 and BCRP transporter proteins. In patients with SLCO1B1 (OATP1B1) and/or ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms there is a risk of increased rosuvastatin exposure. Individual polymorphisms of SLCO1B1 c.521CC and ABCG2 c.421AA are associated with a higher rosuvastatin exposure (AUC) compared to the SLCO1B1 c.521TT or ABCG2 c.421CC genotypes. This specific genotyping is not established in clinical practice, but for patients who are known to have these types of polymorphisms, a lower daily dose of PRODUCT is recommended.

**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 ροσουβαστατίνη (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, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γενοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. 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 ηπατικές 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. Επιπρόσθετα,, 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**

Πυρήνας δισκίου:

Cellulose Microcrystalline PH-101,

Silica Colloidal Anhydrous,

Crospovidone Type A,

Cellulose Microcrystalline PH-102,

Lactose Monohydrate,

Magnesium Stearate.

Επικάλυψη:

CELMANTIN 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Hypromellose, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Iron oxide yellow (E172).

CELMANTIN 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Hypromellose, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Iron oxide red (E172).

CELMANTIN 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Hypromellose, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Iron oxide red (E172).

CELMANTIN 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Hypromellose, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Iron oxide red (E172).

* 1. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη.

Φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία για προστασία από το φως.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

OPA-Al-PVC/Al blisters.

Μεγέθη συσκευασιών: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν ή υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους οδηγίες.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Medochemie Hellas A.E.

Παστέρ 6, 115 21, Αθήνα

Τηλ: 2106413160

Φαξ: 2106445375

E-mail: greece@medochemie.com

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Συμπληρώνεται εθνικά]

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

[Συμπληρώνεται εθνικά]

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Ιούλιος 2013