

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Rosuvastatin/Sandoz 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Rosuvastatin/Sandoz 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Rosuvastatin/Sandoz 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Rosuvastatin/Sandoz 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

**Rosuvastatin/Sandoz 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως rosuvastatin calcium).

Έκδοχα με γνωστή δράση: 26 mg λακτόζης

**Rosuvastatin/Sandoz 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως rosuvastatin calcium).

Έκδοχα με γνωστή δράση: 53 mg λακτόζης

**Rosuvastatin/Sandoz 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως rosuvastatin calcium).

Έκδοχα με γνωστή δράση: 106 mg λακτόζης

**Rosuvastatin/Sandoz 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ροσουβαστατίνης (ως rosuvastatin calcium).

Έκδοχα με γνωστή δράση: 212 mg λακτόζης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**Rosuvastatin/Sandoz 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Καστανού χρώματος, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο 5 mm.

**Rosuvastatin/Sandoz 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Καστανού χρώματος, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο 6 mm, με την εκτύπωση «RSV 10» στην μία όψη.

**Rosuvastatin/Sandoz 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Καστανού χρώματος, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο 8 mm, με την εκτύπωση «RSV 20» στην μία όψη.

**Rosuvastatin/Sandoz 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Καστανού χρώματος, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο 10 mm, με την εκτύπωση «RSV 40» στην μία όψη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Πα, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου Πb), ως συμπλήρωμα της διαίτας, όταν η ανταπόκριση στην διαίτα και άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (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) 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 να παρουσιάσουν το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 5.1), ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Πριν από 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 το στόχο της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες συναινετικές οδηγίες.

Το Rosuvastatin/Sandoz μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

#### **Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 ή 10 mg από στόματος άπαξ 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 αναγωγής του HMG-CoA. 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 αντιδράσεων (βλ. παρακάτω). Προσαρμογή της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο μπορεί να γίνει μετά από 4 εβδομάδες, εάν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 5.1.).

Λόγω του αυξημένου ποσοστού αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με την δόση των 40 mg σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο. 4.8), μια τελική τιτλοποίηση 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 θα πρέπει να διεξάγεται μόνο από ειδικούς.

#### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών (Tanner Stage <II-V)

Σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η συνήθης δόση έναρξης είναι 5 mg ημερησίως.

- Σε παιδιά 6 έως 9 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, το σύνηθες εύρος δόσης είναι 5-10 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 10 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.
- Σε παιδιά 10 έως 17 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, το σύνηθες εύρος δόσης είναι 5-20 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 20 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

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 θα πρέπει να εφαρμόζεται καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν από την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη και η διαίτα αυτή θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

Η εμπειρία σε παιδιά με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι περιορισμένη σε έναν μικρό αριθμό παιδιών ηλικίας μεταξύ 8 και 17 ετών.

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

#### Παιδιά μικρότερα των 6 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών δεν έχει μελετηθεί. Ως εκ τούτου, το Rosuvastatin/Sandoz δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

#### **Ηλικιωμένοι**

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

#### **Νεφρική δυσλειτουργία**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

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

#### **Ηπατική δυσλειτουργία**

Δεν υπήρξε αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Εντούτοις, σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 8 και 9, παρατηρήθηκε αυξημένη συστηματική έκθεση (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 βαθμολογία κατά Child-Pugh άνω του 9. Η χρήση του Rosuvastatin/Sandoz σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **Φυλή**

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε Ασιάτες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους Ασιάτες ασθενείς είναι 5 mg. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### **Γενετικοί πολυμορφισμοί**

Συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 5.2). Για ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν τέτοιους ειδικούς τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση του Rosuvastatin/Sandoz.

#### **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 ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **Ταυτόχρονη θεραπεία**

Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) αυξάνεται όταν η ροσουβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω αλληλεπιδράσεων με αυτές τις πρωτεΐνες μεταφορείς (π.χ. κυκλοσπορίνη και ορισμένοι αναστολείς πρωτεασών συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη και/ή τιπραναβίρη, βλ. παραγράφους 4.4 και

4.5). Όποτε είναι δυνατόν, εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και, εάν είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Rosuvastatin/Sandoz. Σε περιπτώσεις όπου είναι αναπόφευκτη η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Rosuvastatin/Sandoz, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και η ρύθμιση της δοσολογίας του Rosuvastatin/Sandoz (βλ. παράγραφο 4.5).

### 4.3 Αντενδείξεις

Το Rosuvastatin/Sandoz αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία 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 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/ραβδομύωση. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

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

(βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2)

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Επίδραση στους νεφρούς

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδιαίτερα 40 mg, έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, στις περισσότερες περιπτώσεις παροδική ή διαλείπουσα. Η πρωτεϊνουρία δεν έδειξε να αποτελεί προγνωστικό οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Το ποσοστό αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων που σχετίζεται με τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερο στη δόση των 40 mg. Θα πρέπει να εξετάζεται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας στα πλαίσια των περιοδικών ελέγχων των ασθενών που λαμβάνουν δόση 40 mg.

#### Επιδράσεις στους Σκελετικούς Μυς

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μυς, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομύωση, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις >20 mg. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ραβδομύωσης με τη χρήση εξετιμίμπης σε συνδυασμό με αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.5) και απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μαζί.

Όπως και με τους άλλους αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, το ποσοστό αναφοράς της ραβδομύωσης που σχετίζεται με τη ροσουβαστατίνη κατά την χρήση της μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερο 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 >5xULN, δε θα πρέπει να αρχίσει θεραπεία.

### *Πριν από τη θεραπεία*

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

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με χρήση άλλου αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA ή φιβράτης
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία >70 ετών
- καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων του πλάσματος (βλ. παραγράφους 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 (>5xULN), 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 (>5xULN) 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 Rosuvastatin/Sandoz ή εναλλακτικού αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Μέτρηση των επιπέδων CK, ως εξέταση ρουτίνας, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται. Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από εγγύς μυϊκή αδυναμία και αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης στον ορό, που επιμένουν ανεξάρτητα από 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 της αναγωγής του HMG-CoA 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 αναγωγής του HMG-CoA. Συνεπώς ο συνδυασμός Rosuvastatin/Sandoz και γεμφιβροζιλής δε συνιστάται. Το όφελος από την περαιτέρω μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Rosuvastatin/Sandoz με φιβράτες ή νιασίνη θα πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου από τους συνδυασμούς αυτούς. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Η ροσουβαστατίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά σκευάσματα του φουσιδικού οξέος ή μέσα σε 7 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με το φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς που η χρήση

φουσιδικού οξέος συστημακώς θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομυόλυσης (μερικές από τις οποίες ήταν θανατηφόρες) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί να αναζητήσει ιατρική συμβουλή άμεσα σε περίπτωση που παρουσιάσει συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας. Θεραπεία με στατίνη μπορεί να επανεισαχθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις που χρειάζεται παρατεταμένη συστημακή χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για συγχορήγηση ροσουβαστατίνης και φουσιδικού οξέος πρέπει να αξιολογείται χωριστά για κάθε περίπτωση και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

Το Rosuvastatin/Sandoz δεν πρέπει να χορηγείται σε κανέναν ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή που 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 αναγωγάσης του HMG-CoA, το Rosuvastatin/Sandoz θα 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 Rosuvastatin/Sandoz θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνιστάται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) κατά τη 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 από την έναρξη της θεραπείας με Rosuvastatin/Sandoz.

#### Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν αύξηση της έκθεσης σε Ασιάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

#### Αναστολείς πρωτεασών

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα που ελάμβαναν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεασών σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος της μείωσης των λιπιδίων με τη χρήση του Rosuvastatin/Sandoz σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών καθώς και το ενδεχόμενο για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και την προς τα άνω τιτλοποίηση δόσεων του Rosuvastatin/Sandoz σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεασών. Η συγχορήγηση με ορισμένους αναστολείς πρωτεασών δε συνιστάται εκτός εάν η δόση του Rosuvastatin/Sandoz ρυθμίζεται (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.5)

#### 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 στοιχεία δείχνουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία, αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η επίσημη φροντίδα του διαβήτη είναι κατάλληλη. Αυτός ο κίνδυνος,

όμως, αντισταθμίζεται από τη μείωση σε αγγειακό κίνδυνο με στατίνες και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να αποτελέσει λόγο για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 με 6,9 mmol/L, ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά και βιοχημικά, σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες.

Στην μελέτη JUPITER η συνολική αναφερόμενη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη ήταν 2,8% για τη ροσουβαστατίνη και 2,3% για το εικονικό φάρμακο, κυρίως σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας (5,6 με 6,9 mmol/L).

#### 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 6 έως 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη είναι περιορισμένη σε χρονική περίοδο δύο ετών. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 5.1).

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).

#### Ειδικές προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Το Rosuvastatin/Sandoz περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δε θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη ροσουβαστατίνη

**Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς:** Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 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 (βλ. Πίνακα 1). Το Rosuvastatin/Sandoz αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

**Αναστολείς πρωτεασών:** Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα της πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 1). Για παράδειγμα, σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές σχετίστηκε με μία κατά προσέγγιση τριπλάσια και επταπλάσια αύξηση στην AUC και τη C<sub>max</sub> της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Μπορεί να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση του Rosuvastatin/Sandoz και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης, μετά από προσεκτική εξέταση της προσαρμογής της δόσης του Rosuvastatin/Sandoz με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης της ροσουβαστατίνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).



**Γεμφιβροζίλη και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα:** Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζίλης επέφερε διπλασιασμό της  $C_{max}$  και της AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται σχετικές φαρμακοκινητικές 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 αναγωγάσης του HMG-CoA, πιθανώς γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται 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 δόση 5 mg.

**Εξετιμίμπη:** Η ταυτόχρονη χρήση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εξετιμίμπης οδήγησε σε αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,2 φορές σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (Πίνακας 1). Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα σε Rosuvastatin/Sandoz και εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

**Αντιόξινα:** Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με ελαιώδη αντιόξινα σκευάσματα που περιείχε υδροξείδιο του αργιλίου και του μαγνησίου, επέφερε μείωση της συγκέντρωσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά περίπου 50%. Η επίδραση αυτή μετριάστηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη ροσουβαστατίνη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

**Ερυθρομυκίνη:** Ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ερυθρομυκίνης οδήγησε σε μείωση κατά 20% της AUC και κατά 30% της  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης. 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 ροσουβαστατίνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη 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 ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

**Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογές της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης Πίνακα 1):** Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση Rosuvastatin/Sandoz με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση σε ροσουβαστατίνη, οι δόσεις του Rosuvastatin/Sandoz θα πρέπει να προσαρμόζονται. Ξεκινήστε με μία ημερήσια δόση 5 mg Rosuvastatin/Sandoz, εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2πλάσια ή μεγαλύτερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση του Rosuvastatin/Sandoz θα πρέπει να ρυθμιστεί έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση της ροσουβαστατίνης να μην υπερβαίνει τα 40 mg ημερήσιας δόσης του Rosuvastatin/Sandoz χωρίς αλληλεπίδραση φαρμάκων, για παράδειγμα, μία δόση 20 mg Rosuvastatin/Sandoz με γεμφιβροζίλη (1,9 φορές αύξηση) και μία δόση 10 mg Rosuvastatin/Sandoz με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (3,1 φορές αύξηση).

<b>Πίνακας 1 Επίδρασεις συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση σε ροσουβαστατίνη (AUC σε φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές μελέτες</b>		
<b>Αλληλεπιδρών δοσολογικό σχήμα</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης</b>	<b>Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης</b>
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημέρες	7,1 φορές ↑
Ρεγοραφενίμπη 160 mg, OD, 14 ημέρες	5 mg εφάπαξ δόση	3,8 φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1 φορές ↑

<b>Πίνακας 1 Επιδράσεις συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση σε ροσουβαστατίνη (AUC σε φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές μελέτες</b>		
<b>Αλληλεπιδρών δοσολογικό σχήμα</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης</b>	<b>Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης</b>
Σιμεπρεβίρη 150 mg OD, 7 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,8 φορές ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	2,7 φορές ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg/παριταπρεβίρη 150 mg/ Ριτοναβίρη 100 mg OD/ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	2,6 φορές ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ελμπασβίρη 50 mg OD, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,3 φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημέρες	2,2 φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση φόρτισης, ακολουθείται από 75 mg μετά από 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2 φορές ↑
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,6 φορές ↑
Δαρουναβίρη 600 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5 φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑
Δρονεδαρόνη 400 mg BID	Μη διαθέσιμο	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	**1,4 φορές ↑
Εζετιμίμητη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg, OD, 14 ημέρες	**1,2 φορές ↑
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 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	↔
Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 ημέρες	10 mg, 7 ημέρες	↔
Ριφαμπίνη 450 mg OD, 7 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	↔
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	↔
Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	↔
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	47% ↓

\* Τα δεδομένα που δίνονται ως μεταβολή κατά x-φορές αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της ροσουβαστατίνης μόνο. Τα δεδομένα που δίνονται ως επί της εκατό (%) μεταβολή αντιπροσωπεύουν την επί της εκατό (%) διαφορά σε σχέση μόνο με τη ροσουβαστατίνη. Η αύξηση σημειώνεται με το σύμβολο «↑», καμία μεταβολή με το «↔», μείωση με το «↓».

\*\* Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες αλληλεπιδράσεων σε διαφορετικές δόσεις ροσουβαστατίνης, ωστόσο ο πίνακας δείχνει τις πιο σημαντικές αναλογίες  
OD = μία φορά την ημέρα, BID = δυο φορές την ημέρα, TID = τρεις φορές την ημέρα, QID = τέσσερις φορές την ημέρα

Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

**Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ:** Όπως και με άλλους αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, η έναρξη της θεραπείας με Rosuvastatin/Sandoz ή η τιτλοποίηση 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 Rosuvastatin/Sandoz ή η τιτλοποίηση σε μικρότερες δόσεις μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών INR. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται κατάλληλος έλεγχος των τιμών INR.

**Από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ):** Ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης με από στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό επέφερε αύξηση στην AUC της αιθυλοιστραδιόλης και της νοργεστρέλης κατά 26% και 34% αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αυτά τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα όταν επιλέγεται η δοσολογία των από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και ΘΟΥ 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:**

**Διγοξίνη:** Βάσει των στοιχείων από εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη.

#### **Φουσιδικό οξύ:**

Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανόμενης της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση συστημακώς φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός, είτε φαρμακοκινητικός, ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστος. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανατηφόρων σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό).

Αν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ συστημακώς είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλέπε επίσης ενότητα 4.4.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων σε παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Rosuvastatin/Sandoz αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

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

Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε σχέση με την απέκκριση στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τη ροσουβαστατίνη είναι γενικά ήπιες και παροδικές. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη αποχώρησε εξαιτίας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

##### Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με βάση τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία, ο κάτωθι πίνακας παρουσιάζει το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ροσουβαστατίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ).

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

#### **Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει δεδομένων από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνές</b>	<b>Όχι συχνές</b>	<b>Σπάνιες</b>	<b>Πολύ σπάνιες</b>	<b>Μη γνωστές</b>
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>			Θρομβοπενία		
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος		
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	Σακχαρώδης διαβήτης <sup>1</sup>				
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>					Κατάθλιψη
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία Ζάλη			Πολυνευροπάθεια Απώλεια μνήμης	Περιφερική νευροπάθεια Διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των εφιαλτών)
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>					Βήχας Δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Δυσκοιλιότητα		Παγκρεατίτιδα		Διάρροια

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
	Ναυτία Κοιλιακό άλγος				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών	Ίκτερος Ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση			Σύνδρομο Stevens- Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία		Μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομ ένης της μυοσίτιδας) Ραβδομύδωση Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο Ρήξη μυός	Αρθραλγία	Διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης Διαμεσολαβού μενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεκρωτική μυοπάθεια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένη ση				Οίδημα
<sup>1</sup> Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L, ΔΜΣ $>30$ kg/m <sup>2</sup> , αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).					

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

**Επιδράσεις στους νεφρούς:** Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και είναι κυρίως σωληνιακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη. Παρατηρήθηκαν μεταβολές στην πρωτεϊνουρία από μηδέν ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο σε <1% των ασθενών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 10 και 20 mg και σε περίπου 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 40 mg. Παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση από μηδέν ή ίχνη σε + με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία ελαττώνεται ή εξαφανίζεται αυτόματα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Η ανασκόπηση των δεδομένων από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία 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 συχνότητα εμφάνισης είναι μικρή.

**Επιδράσεις στους σκελετικούς μυς:** Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μυς π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και σπάνια ραβδομύδωση με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις  $>20$  mg.

Έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα CK σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Στην πλειοψηφία των περιστατικών, η αύξηση ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα (>5xULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με ορισμένες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, κυρίως σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ποσοστά αναφοράς ραβδομύλυσης, σοβαρών νεφρικών εκδηλώσεων και σοβαρών ηπατικών εκδηλώσεων (που συνιστανται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) είναι μεγαλύτερα 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 δοκιμή 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4). Από άλλες απόψεις, το προφίλ ασφάλειας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 213 2040380/337, Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες τροποποίησης των λιπιδίων, αμιγείς, Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, κωδικός ATC: C10A A07

#### Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγής του HMG-CoA, η οποία αποτελεί το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό μετατροπής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, μια πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης. Η κύρια περιοχή δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο στόχος για την μείωση της χοληστερόλης.

Η ροσουβαστατίνη 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 (ApoB), τις non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και αυξάνει την ApoA-I (βλ. Πίνακα 3). Η ροσουβαστατίνη επίσης ελαττώνει τα κλάσματα LDL-C/HDL-C, ολική C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

#### **Πίνακας 3 Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Ια και Ιβ) (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

Ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι εμφανές εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται μέσα σε 4 εβδομάδες και διατηρείται στη συνέχεια.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ροσουβαστατίνη είναι αποτελεσματική σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, ανεξάρτητα από εθνικότητα, φύλο ή ηλικία και σε ειδικούς πληθυσμούς όπως διαβητικοί ή ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Από συγκεντρωτικά στοιχεία μελετών φάσης ΙΙΙ, η ροσουβαστατίνη αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου Ια και Ιβ (μέση τιμή LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/L) όσον αφορά τους αναγνωρισμένους στόχους των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (EAS, 1998). Σε περίπου 80% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 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 από 20 mg έως 80 mg ροσουβαστατίνης σύμφωνα με ένα σχεδιασμό υποχρεωτικής τιτλοποίησης της δόσης. Όλες οι δόσεις παρουσίασαν ευεργετική επίδραση στις λιπιδικές παραμέτρους και στους στόχους της θεραπείας. Μετά την τιτλοποίηση 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 ανοιχτής σήμανσης μελέτη υποχρεωτικής 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 συγχρηγείται με φαινοφιβράτη και στην αύξηση των επιπέδων HDL-C, 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-C 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), αλλά με υποκλινική αθηροσκλήρωση (εντοπιζόμενη από το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδας CIMT), τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg ροσουβαστατίνης άπαξ 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 τη γραμμή εκκίνησης ήταν -0,0014 mm/έτος (-0,12%/έτος (μη σημαντική)) για τη 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 στην μείωση του CIMT και στην 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 των 40 mg ροσουβαστατίνης. Η δόση των 40 mg πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (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 σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αθηροσκληρωτικής νόσου προσδιορίστηκε σε 17.802 άντρες ( $\geq 50$  ετών) και γυναίκες ( $\geq 60$  ετών).

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη επιλέχθηκαν τυχαία για το εικονικό φάρμακο ( $n=8901$ ) ή τα 20 mg ροσουβαστατίνης 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  $>20\%$  (1.558 άτομα) υπήρξε σημαντική μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ( $p=0,028$ ) στη θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η απόλυτη μείωση κινδύνου στο ποσοστό συμβαμάτων ανά 1.000 ασθενείς-έτη 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 9.302 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 ροσουβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η απόλυτη μείωση κινδύνου στο ποσοστό συμβαμάτων ήταν 5,1 ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ( $p=0,076$ ).

Στην μελέτη JUPITER υπήρξαν 6,6% ασθενείς της ομάδας της ροσουβαστατίνης και 6,2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου που σταμάτησαν τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης λόγω κάποιου ανεπιθύμητου συμβάντος. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν: μυαλγία (0,3% ροσουβαστατίνη, 0,2% εικονικό φάρμακο), κοιλιακό άλγος (0,03% ροσουβαστατίνη, 0,02% εικονικό φάρμακο) και εξάνθημα (0,02% ροσουβαστατίνη, 0,03% εικονικό φάρμακο). Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο με το εικονικό φάρμακο ήταν ουρολοίμωξη (8,7% ροσουβαστατίνη, 8,6% εικονικό φάρμακο), ρινοφαρυγγίτιδα (7,6% ροσουβαστατίνη, 7,2% εικονικό φάρμακο), οσφυαλγία (7,6% ροσουβαστατίνη, 6,9% εικονικό φάρμακο) και μυαλγία (7,6% ροσουβαστατίνη, 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), ανοιχτής σήμανσης φάση τιτλοποίησης της δόσης ροσουβαστατίνης, ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών (Tanner stage II-V, θήλειες τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την εμμηναρχή) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία λάμβαναν 5, 10 ή 20 mg ροσουβαστατίνης ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια όλοι λάμβαναν ροσουβαστατίνη 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 38,3%, 44,6% και 50,0% με 5, 10 και 20 mg ροσουβαστατίνης, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το 0,7% για το εικονικό φάρμακο.

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

Μετά από 52 εβδομάδες υπό μελέτη θεραπεία, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, τον ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτή η μελέτη (n=176) δεν ήταν κατάλληλη για διερεύνηση των σπάνιων ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε επίσης σε μια μελέτη 2 ετών, ανοιχτής σήμανσης, με τιτλοποίηση της δόσης έως την επίτευξη του στόχου σε 198 παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6 έως 17 ετών (88 άρρενες και 110 θήλειες, Tanner stage <II-V). Η δόση έναρξης για όλους τους ασθενείς ήταν 5 mg ροσουβαστατίνης μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς ηλικίας 6 έως 9 ετών (n=64), μπορούσαν να τιτλοποιηθούν στη μέγιστη δόση των 10 mg μία φορά ημερησίως και οι ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών (n=134) στη μέγιστη δόση των 20 mg μία φορά ημερησίως.

Μετά από 24 μήνες θεραπείας με ροσουβαστατίνη, η LS μέση εκατοστιαία μείωση από την τιμή έναρξης της LDL-C ήταν -43 % (Τιμή έναρξης: 236 mg/dL, Μήνας 24: 133 mg/dL). Για κάθε ηλικιακή ομάδα, οι μέσες εκατοστιαίες μειώσεις LS από τις τιμές έναρξης της LDL-C ήταν -43% (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, Μήνας 24: 124 mg/dL), -45 % (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, 124 mg/dL) και -35% (Τιμή έναρξης: 241 mg/dL, Μήνας 24: 153 mg/dL) στις ηλικιακές ομάδες 6 έως <10, 10 έως <14 και 14 έως <18 ετών, αντιστοίχως.

Ροσουβαστατίνη των 5 mg, 10 mg και 20 mg πέτυχε επίσης στατιστικά σημαντικές μέσες μεταβολές από την τιμή έναρξης για τις ακόλουθες δευτερεύουσες μεταβλητές λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Οι μεταβολές αυτές ήταν η καθεμία στην κατεύθυνση των βελτιωμένων ανταποκρίσεων των λιπιδίων και διατηρήθηκαν για πάνω από 2 χρόνια.

Μετά από 24 μήνες θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, τον ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική, διασταυρούμενη μελέτη με 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε 14 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6-17 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η μελέτη περιελάμβανε μία ενεργή φάση διαιτητικής προετοιμασίας 4-εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη 10 mg, μία διασταυρούμενη φάση που αποτελούνταν από μία περίοδο θεραπείας 6-εβδομάδων με ροσουβαστατίνη 20 mg, της οποίας προηγούνταν ή ακολουθούσε μία περίοδος θεραπείας 6-εβδομάδων με εικονικό φάρμακο, και μία φάση συντήρησης 12-εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη 20 mg. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με εξετιμίμη ή υπό θεραπεία αφαίρεσης που συμμετείχαν στη μελέτη συνέχισαν τη θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική (p=0,005) μείωση της LDL-χοληστερόλης (22,3%, 85,4 mg/dL ή 2,2 mmol/L) μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις της Ολικής-χοληστερόλης, (20,1%, p=0,003), της non-HDL-C (22,9%, p=0,003) και της ApoB (17,1%, p=0,024). Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις των TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-1 μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση της LDL-C μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg ακολουθούμενη από 6 εβδομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο διατηρήθηκε για πάνω από 12 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας.

Ένας ασθενής είχε περαιτέρω μειώσεις των LDL-C (8,0%), Total-C (6,7%) και non-HDL-C (7,4%) ακολουθούμενες από 6 εβδομάδες θεραπείας με 40 mg μετά την τιτλοποίηση σε μεγαλύτερες δόσεις.

Κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης ανοιχτής σήμανσης θεραπείας σε 9 από αυτούς τους ασθενείς με 20 mg ροσουβαστατίνη για έως και 90 εβδομάδες, η μείωση της LDL-C διατηρήθηκε στο εύρος από -12,1% έως -21,3%.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων απαλλάσσει από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ροσουβαστατίνη σε όλο το υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, την πρωτοπαθή συνδυασμένη (μικτή) δυσλιπιδαιμία και για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

**Απορρόφηση:** Τα μέγιστα επίπεδα της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά την από 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 κάθαρσης της LDL-C. 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.

**Βιομετασχηματισμός:** Η 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 N-απομεθυλωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από την ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστηρότητας της αναγωγής του HMG CoA η οποία κυκλοφορεί στο αίμα.

**Αποβολή:** Περίπου 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από απορροφημένη και μη-απορροφημένη 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. Η μέση γεωμετρική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με τους άλλους αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, 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:** Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη 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 ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η έκθεση της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία φαίνεται να είναι παρόμοια ή χαμηλότερη με αυτή των ενηλίκων ασθενών με δυσλιπιδαιμία (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

**Φυλή:** Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν σχεδόν διπλασιασμό της διάμεσης AUC και της  $C_{max}$  στους Ασιάτες (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιπινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ασιάτες-Ινδοί παρουσιάζουν περίπου 1,3 φορές αύξηση στη διάμεση AUC και τη  $C_{max}$ .

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκάσιων και Μαύρης Φυλής.

*Νεφρική δυσλειτουργία:* 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 N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 ml/min) είχαν 3πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση στο πλάσμα και 9πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα πλάσματος της ροσουβαστατίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε άτομα που υπόκεινται σε αιμοδιάλυση ήταν περίπου 50% υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά των υγιών εθελοντών.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία δεν υπήρξαν στοιχεία αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Εντούτοις, δύο περιστατικά με βαθμολογία κατά Child-Pugh 8 και 9 παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον 2πλάσια σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερους βαθμούς Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh άνω των 9.

*Γενετικοί πολυμορφισμοί:* Η διάθεση των αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες μεταφορές OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) και/ή ABCG2 (BCRP) υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Ατομικοί πολυμορφισμοί των SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) σε σύγκριση με τους γονότυπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Αυτός ο ειδικός γονότυπος δεν αποδεικνύεται στην κλινική πρακτική, αλλά για τους ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν αυτά τα είδη των πολυμορφισμών συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση του Rosuvastatin/Sandoz.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη ως δισκία) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, 10-17 ή 6-17 ετών (214 ασθενείς συνολικά) έδειξαν ότι η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να είναι συγκρίσιμη ή μικρότερη σχετικά με την έκθεση στους ενήλικους ασθενείς. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη σχετικά με την δόση και τον χρόνο σε περίοδο 2 ετών.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας 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 οι ακόλουθες: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές ηπατικές αλλαγές που πιθανώς οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης σε ποντίκια, αρουραίους και σε μικρότερο ποσό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε τοξικότητα στους όρχεις σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένο αριθμό νεογνών στη γέννα, βάρος νεογνών της γέννας και επιβίωση των νεογνών σε τοξικές δόσεις στη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές πολλαπλάσια των θεραπευτικών επιπέδων έκθεσης.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη

Οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές, άνυδρο

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Αμυλο αραβοσίτου

Τάλκης  
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

**Επικάλυψη δισκίου:**

Υπρομελλόζη  
Μαννιτόλη (E421)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξειδίο, κίτρινο (E172)  
Σιδήρου οξειδίο, ερυθρό (E172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα των HDPE φιαλών είναι 100 ημέρες.

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

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες (blister) OPA\_AI-PVC/Al: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 60, 70, 84, 90, 98, 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πάμα από πολυπροπυλένιο (PP) και ξηραντικό από πυριτίου οξειδίου πήγμα: 28, 30, 50, 84, 90, 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57,  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Rosuvastatin/Sandoz 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 66452/12-9-2016  
Rosuvastatin/Sandoz 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 66453/12-9-2016  
Rosuvastatin/Sandoz 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 66454/12-9-2016  
Rosuvastatin/Sandoz 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 66455/12-9-2016

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

28 Δεκεμβρίου 2020