

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη που αντιστοιχεί σε 5 mg ροσουβαστατίνης .
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη που αντιστοιχεί σε 10 mg ροσουβαστατίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη που αντιστοιχεί σε 20 mg ροσουβαστατίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη που αντιστοιχεί σε 40 mg ροσουβαστατίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Λακτόζη:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg περιέχει 12.4 mg λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg περιέχει 24.9 mg λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg περιέχει 49.8 mg λακτόζης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 40 mg περιέχει 99.6 mg λακτόζης.

Κίτρινο (Sunset yellow):

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg περιέχει 0,009 mg Sunset yellow.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg περιέχει 0,018 mg Sunset yellow.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 40 mg περιέχει 0,036 mg Sunset yellow.

Ερυθρό (Allura Red):

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg περιέχει 0,003 mg Allura red.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg περιέχει 0,010 mg Allura red.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg περιέχει 0,020 mg Allura red.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 40 mg περιέχει 0,04 mg Allura red.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5mg: Ένα κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο 4,3 mm, το οποίο φέρει χαραγμένο «M» στη μία όψη του και «RS» στην άλλη όψη του.

10mg: Ένα ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο 5,55 mm, το οποίο φέρει χαραγμένο «M» στη μία όψη του και «RS1» στην άλλη όψη του.

20mg: Ένα ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο 7,14 mm, το οποίο φέρει χαραγμένο «M» στη μία όψη του και «RS2» στην άλλη όψη του.

40mg: Ένα ροζ, ωοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 11,5 mm x 7 mm, το οποίο φέρει χαραγμένο «M» στη μία όψη του και «RS4» στην άλλη όψη του.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου IIb), ως συμπλήρωμα της διαίτας, όταν η ανταπόκριση στην διαίτα και άλλες μη φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκείς.

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με 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 για το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο (βλ. Παράγραφο 5.1), ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg 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 (βλ. παρακάτω). 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 6 έως 17 ετών (Σταδίου Tanner <II-V)

Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

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

- Σε παιδιά 6 με 9 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία το σύνηθες εύρος δόσης είναι 5-10 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 10 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.
- Σε παιδιά 10 με 17 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία το σύνηθες εύρος δόσης είναι 5-20 mg από του 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 πρέπει να εφαρμόζεται καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη και η διαίτα θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε παιδιά 6 με 17 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία η συνιστώμενη μέγιστη δόση είναι 20 mg μία φορά ημερησίως.

Συνιστάται δόση έναρξης των 5 έως 10 mg μία φορά ημερησίως ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και την προηγούμενη χρήση στατινών. Η τιτλοποίηση στην μέγιστη δόση των 20 mg μία φορά ημερησίως θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την ατομική απόκριση και την ανοχή των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Στα παιδιά και τους εφήβους πρέπει να εφαρμόζεται καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη και η διαίτα θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με δόσεις εκτός των 20 mg σε αυτόν τον πληθυσμό.

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

Παιδιά μικρότερα από 6 ετών

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

Rosuvastatin/Mylan σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία 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 ροσουβαστατίνη 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 γίνεται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. Παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh άνω του 9. Η χρήση του Rosuvastatin/Mylan σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο αντενδείκνυται (βλ. Παράγραφο 4.3).

Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε Ασιάτες (βλ. Παράγραφο 4.3, 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.

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Είναι γνωστοί ειδικοί τύποι γενετικών πολυμορφισμών που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. Παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με διάγνωση τέτοιων ειδικών τύπων πολυμορφισμών, συνιστάται μία χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

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 (βλ. Παράγραφο 4.4).

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

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα για διάφορες πρωτεΐνες-μεταφορείς (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος μυοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) είναι αυξημένος όταν η ροσουβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω αλληλεπίδρασης με αυτές τις πρωτεΐνες-μεταφορείς (π.χ. κυκλοσπορίνη και ορισμένοι αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων συνδυασμών ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη και/ή τιπραναβίρη, βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.5). Όποτε είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση εναλλακτικών φαρμακευτικών αγωγών και, εάν είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Σε καταστάσεις κατά τις οποίες είναι αναπόφευκτη η συγχρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με τη ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και οι αναπροσαρμογές της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. Παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Το Rosuvastatin/Mylan αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη ροσουβαστατίνη 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 (ULN).
- 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:

- μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min)
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας 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 ή διαλείπουσα. Η πρωτεϊνουρία δεν φάνηκε να προμηνύει οξεία ή επιδεινούμενη νεφρική νόσο (βλ. Παράγραφο 4.8). Η συχνότητα αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων κατά τη χρήση 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 δόση 40 mg.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, 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 εξετιμίδης 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 ραβδομύωσης που σχετίζεται με τη ροσουβαστατίνη κατά την χρήση της μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 40 mg.

Μέτρηση της κρεατινικής κινάσης

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

Πριν τη θεραπεία

Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η ροσουβαστατίνη 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 HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτης
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία > 70 ετών
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (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 (>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 αίσθημα κακουχίας 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 ≤ 5 xULN). Εάν τα συμπτώματα παρέλθουν και τα επίπεδα CK υποχωρήσουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί η επανέναρξη του Rosuvastatin/Mylan ή εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Μέτρηση των επιπέδων CK, ως εξέταση ρουτίνας, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται.

Υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) κατά τη διάρκεια ή έπειτα από θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Το IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από εγγύς μυϊκή αδυναμία και αυξημένη κρεατινική κινάση ορού, η οποία εμμένει παρά τη διακοπή της θεραπείας με τη στατίνη.

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 αναγωγής μαζί με παράγωγα ινικού οξέος, συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζιλής, με κυκλοσπορίνη, νικοτινικό οξύ, αντιμυκητιασικά τύπου αζολών, αναστολείς πρωτεάσης και μακρολιδικά αντιβιοτικά. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Συνεπώς ο συνδυασμός Rosuvastatin/Mylan και γεμφιβροζιλής δε συνιστάται. Το όφελος από την περαιτέρω μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Rosuvastatin/Mylan με φιβράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου από τους συνδυασμούς αυτούς. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. Παράγραφο 4.5 και Παράγραφο 4.8).

Το Rosuvastatin/Mylan δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστημικώς χορηγούμενο φουσιδικό οξύ ή εντός 7 ημερών από την διακοπή αγωγής του φουσιδικού οξέως. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συστημικώς χορηγούμενου φουσιδικού οξέως είναι απαραίτητη, η αγωγή με στατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια αγωγής του φουσιδικού οξέως. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύλωσης (περιλαμβανομένων και θανάτων) σε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό φουσιδικού οξέως και στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5.) Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εμφανίσουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας. Η αγωγή με στατίνη μπορεί να επανεκκινηθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση φουσιδικού οξέως. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται η μακροχρόνια συστημική χορήγηση φουσιδικού οξέως, πχ για την θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχωρήγησης Rosuvastatin/Mylan και φουσιδικού οξέως πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και να διεξάγεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

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

Επιδράσεις στο ήπαρ

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, το Rosuvastatin/Mylan 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/Mylan θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών 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 Rosuvastatin/Mylan.

Φυλή

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

Αναστολείς πρωτεάσης

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη, στα άτομα που λάμβαναν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος από την υπολιπιδαιμική δράση που επιτυγχάνεται με τη χρήση της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης, όσο και η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη της θεραπείας και την προς τα άνω ρύθμιση της δόσης της ροσουβαστατίνης, στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Η συγχωρήγηση με κάποιους αναστολείς της πρωτεάσης δεν συνιστάται, εκτός και αν αναπροσαρμοστεί η δόση της ροσουβαστατίνης (βλ. Παράγραφο 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

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και σε μερικούς ασθενείς, με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία που χρήζει αντιδιαβητικής αγωγής. Ο κίνδυνος αυτός ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου που επιτυγχάνεται με τις στατίνες και συνεπώς δε δικαιολογεί τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L), ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση), θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά και βιοχημικά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν σε εθνικό επίπεδο.

Στη μελέτη JUPITER η αναφερόμενη συνολική συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 2,8% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης και 2,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ως επί το πλείστον σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 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 – σύμφωνα με τη σταδιοποίηση Tanner σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη είναι περιορισμένη σε χρονική περίοδο δύο ετών. Μετά από δύο έτη θεραπείας της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. Παράγραφο 5.1).

Σε μία 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).

Έκδοχα

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rosuvastatin/Mylan περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης –γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να πάρουν το φάρμακο αυτό.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει επίσης Allura Red και Sunset Yellow, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη ροσουβαστατίνη

Αναστολείς πρωτεϊνών-μεταφορέων: Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες-μεταφορείς συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροσουβαστατίνης

με τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. 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 (βλ. Πίνακα 1). Το Rosuvastatin/Mylan αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. Παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Αναστολείς πρωτεάσης: Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Για παράδειγμα, σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης με ένα προϊόν συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρη / 100 mg ριτοναβίρη) σε υγιείς εθελοντές συσχέτιστηκε με περίπου τριπλάσια και επταπλάσια αύξηση της ροσουβαστατίνης της AUC και τη C_{max}, αντίστοιχα. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης της ροσουβαστατίνης και μερικών συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης, αφού ληφθούν σοβαρά υπόψη οι δοσολογικές ρυθμίσεις βάσει της αναμενόμενης αύξησης στην έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλέπε Παραγράφους 4.2, 4.4, και 4.5, Πίνακας 1).

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

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένεται φαρμακοκινητική σχετική αλληλεπίδραση 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 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, πιθανόν γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. Παράγραφο 4.3 και Παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να ξεκινούν τη θεραπεία με δόση 5 mg.

Εζετιμίβη: Η ταυτόχρονη χρήση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εζετιμίβης είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ροσουβαστατίνης στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία (Πίνακας 1). Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα σε ροσουβαστατίνη και εζετιμίβη δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. Παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα: Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με εναιώρημα αντιόξινου σκευάσματος 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 το ροσουβαστατίνη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Ερυθρομυκίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με ερυθρομυκίνη 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 ασθενές υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Συνεπώς, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις λόγω μεταβολισμού 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 προσαρμογή των δόσεων της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης Πίνακα 1): Όταν απαιτείται η συγχορήγηση του Rosuvastatin/Mylan με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στη ροσουβαστατίνη, οι δόσεις του Rosuvastatin/Mylan θα πρέπει να προσαρμόζονται. Η θεραπεία θα ξεκινά με μία εφάπαξ ημερήσια δόση των 5 mg Rosuvastatin/Mylan εάν η αναμενόμενη αύξηση στην έκθεση (AUC) είναι περίπου διπλάσια ή μεγαλύτερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση του Rosuvastatin/Mylan θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην είναι πιθανό να υπερβεί εκείνη μίας ημερήσιας δόσης 40 mg Rosuvastatin/Mylan που λαμβάνεται χωρίς αλληλεπιδρώντα φάρμακα, για παράδειγμα μία δόση 20 mg Rosuvastatin/Mylan με γεμφιβροζίλη (αύξηση κατά 1,9), και μία δόση 10 mg Rosuvastatin/Mylan με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (αύξηση κατά 3,1).

Πίνακας 1. Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμάκων στην έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC, κατά φθίνουσα τιμή) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές

Αλληλεπιδρόν φαρμακευτικό δοσολογικό σχήμα	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC της ροσουβαστατίνης*
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημέρες	7,1-πλάσια ↑
Ρεγοραφενίμη 160 mg, OD, 14 ημέρες	5mg, μονή δόση	3,8-πλάσια ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, μονή δόση	3,1-πλάσια ↑
Σιμπρεβίρη 150 mg OD, 7 μέρες	1 mg, μονή δόση	2,8-πλάσια ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, μονή δόση	2,7-πλάσια ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg / παριταπρεβίρη 150 mg / Ριτοναβίρη 100 mg OD / ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg, μονή δόση	2,6-πλάσια ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ ελμπασβίρη 50 mg OD, 11 ημέρες	10 mg, μονή δόση	2,3-πλάσια ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg / πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημέρες	2,2-πλάσια ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1-πλάσια ↑
Κλοπιδογρέλη 300mg δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 75mg ανά 24 ώρες	20 mg, μονή δόση	2-πλάσια ↑
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	1,9-πλάσια ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, μονή δόση	1,6-πλάσια ↑

Δαρουναβίρη 600 mg/ ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5-πλάσια ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, μονή δόση	1,4-πλάσια ↑
δρονεδαρόνη 400 mg BID	Δεν είναι διαθέσιμο	1,4-πλάσια ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, μονή δόση	1,4-πλάσια ↑**
Εζετιμίμη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg, OD, 14 ημέρες	1,2-πλάσια ↑**
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 ημέρες	10 mg, μονή δόση	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 ημέρες	10 mg, μονή δόση	↔
Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 ημέρες	10 mg, 7 ημέρες	↔
Ριφαμπικίνη 450 mg OD, 7 ημέρες	20 mg, μονή δόση	↔
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	↔
Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg, μονή δόση	↔
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, μονή δόση	47% ↓

*Τα στοιχεία που δίδονται ως x-πλάσια μεταβολή αντιστοιχούν σε μία απλή αναλογία μεταξύ συγχορήγησης και μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνης. Τα στοιχεία που δίδονται ως % μεταβολή αντιστοιχούν στην % διαφορά σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνης.

Η αύξηση έχει την ένδειξη “↑”, η απουσία μεταβολής “↔”, η μείωση “↓”.

**Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες αλληλεπίδρασης σε διάφορες δοσολογίες ροσουβαστατίνης και στον πίνακα φαίνονται οι πιο σημαντικές

OD = εφάπαξ ημερησίως, BID = δις ημερησίως, TID = τρις ημερησίως, QID = τετράκις ημερησίως

Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε 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 της ροσουβαστατίνης 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 (ΘΟΥ): 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 αυτά 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 ΘΟΥ, 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:

Διοξίνη: Βάσει των στοιχείων από εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διοξίνη.

Φουσιδικό οξύ: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ροσουβαστατίνη και φουσιδικό οξύ. Ο κίνδυνος μυοπάθειας, περιλαμβανομένης και της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέως με στατίνες. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε βασίζεται στην φαρμακοκινητική ή στην φαρμακοδυναμική ή και στις δυο) είναι ακόμα άγνωστος. Υπάρχουν αναφορές ραβδομύωσης (περιλαμβανομένων και θανάτων) σε ασθενείς που έχουν λάβει αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η αγωγή με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη την διάρκεια χορήγησης του φουσιδικού οξέως (βλ. Παράγραφο 4.4).

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 Rosuvastatin/Mylan αντενδείκνυται κατά την κύηση και τη γαλουχία.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

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

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρούνται με τη ροσουβαστατίνη είναι γενικά ήπια και παροδικά. 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 τα στοιχεία από κλινικές μελέτες και εκτενή εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ροσουβαστατίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω είναι ταξινομημένες σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης και την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC).

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: 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 με βάση τα στοιχεία από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος		
Ενδοκρινικές διαταραχές	Σακχαρώδης διαβήτης ¹				
Ψυχιατρικές διαταραχές					Κατάθλιψη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, Ζάλη			Πολυνευροπάθεια, Απώλεια μνήμης	Περιφερική νευροπάθεια, Διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και εφιαλτών)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					Βήχας, Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσκοιλιότητα, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος		Παγκρεατίτιδα		Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	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 (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας), Ραβδομύλυση, Σύνδρομο τύπου συστημικού ερυθματώδη λύκου (ΣΕΛ), Ρήξη μυών	Αρθραλγία	ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια, Διαταραχές των τενόντων, που κάποιες φορές επιπλέκονται με ρήξη.
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών				Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών				Γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση				Οίδημα

¹ Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης)

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα εμφάνισης 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 των ασθενών 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 ραβδομύλυση με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg.

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

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

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες: Σεξουαλική δυσλειτουργία

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

Η συχνότητα αναφοράς ραβδομύλυσης, σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που οφείλεται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10 xULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μία κλινική μελέτη 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 σε σύγκριση 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:

- στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>), για την Ελλάδα, ή
- στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.gov.cy/phs, Fax: + 357 22608649, για την Κύπρο.

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 κινάσης (CK). Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων, Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης

Κωδικός ATC: C10A A07

Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, η οποία αποτελεί το ένζυμο που ρυθμίζει την ταχύτητα μετατροπής του 3-υδροξυ-3 μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου Α σε μεβαλονικό, μια πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης. Η κύρια περιοχή δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο στόχος για τη 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), τη μη HDL-C, τη VLDL-C, τα VLDL-TG και αυξάνει την ApoA-I (βλ. πίνακα 3).

Η ροσουβαστατίνη επίσης ελαττώνει τα κλάσματα LDL -C/HDL-C, ολική C/HDL-C, μη HDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Πίνακας 3 Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Πα και Πb) (προσαρμοσθείσα μέση % μεταβολή, σε σχέση με τις τιμές έναρξης).

Δόση	N	LDL-C	Ολική-C	HDL-C	TG	μη HDL-C	ApoB	ApoA-I
Εικονικό φάρμακο	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 αποτελεσματικό σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, ανεξάρτητα από εθνικότητα, γένος ή ηλικία και σε ειδικούς πληθυσμούς όπως οι διαβητικοί, ή οι 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 Πα και Πb (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%. Στο τριάντα τρία της εκατό (33%) των ασθενών επιτεύχθηκαν οι στόχοι των κατευθυντήριων οδηγιών EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/l).

Σε μία ανοιχτή μελέτη υποχρεωτικής αύξησης της δόσης, 42 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 8 παιδιατρικών ασθενών) 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 αθροιστική αποτελεσματικότητα στην ελάττωση των τριγλυκεριδίων, όταν συγχρηγείται με φαινοφιμπράτη 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 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 $-0,0145 \text{ mm} / \text{έτος}$ [95% διάστημα εμπιστοσύνης $-0,0196, -0,0093, p < 0,0001$]. Η αλλαγή από την γραμμή εκκίνησης ήταν $-0,0014 \text{ mm} / \text{έτος}$ ($-0,12\% / \text{έτος}$ (μη σημαντική)) για την ροσουβαστατίνη συγκριτικά με μία πρόοδο $+0,0131 \text{ mm} / \text{έτος}$ ($1,12\% / \text{έτος}$ ($p < 0,0001$)) 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 (βλ. 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 συμβάντων 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 ροσουβαστατίνη 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 ροσουβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η απόλυτη μείωση κινδύνου στο ποσοστό συμβάντων ανά 1000 έτη ασθενών 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 $\geq 5\%$ (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 συμβάντων ήταν 5,1 ανά 1000 έτη ασθενών. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την 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 το φάρμακο της μελέτης λόγω κάποιου ανεπιθύμητου συμβάντος. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα 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 συμβάντα 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), ανοιχτή, φάση τιτλοποίησης της δόσης ροσουβαστατίνης,

ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών (στάδιο κατά Tanner II-V, θήλεις τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την εμμηναρχή) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία λάμβαναν ροσουβαστατίνη 5, 10 ή 20 mg 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 έως 13 ετών και περίπου το 17%, 18%, 40% και 25% ήταν σταδίου Tanner II, III, IV και V, αντιστοίχως.

Η LDL-C μειώθηκε κατά 38,3%, 44,6% και 50,0% με τη ροσουβαστατίνη 5, 10 και 20 mg, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το 0,7% με το εικονικό φάρμακο.

Στο τέλος της διάρκειας 40 εβδομάδων, ανοιχτής φάσης, 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 τη στοχευόμενη LDL-C, 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). Αυτή η μελέτη (n=176) δεν ήταν κατάλληλη για διερεύνηση των σπάνιων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε επίσης σε μια μελέτη 2 ετών ανοικτής σήμανσης, τιτλοποίησης της δόσης έως την επίτευξη του στόχου, σε 198 παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6 με 17 ετών (88 άρρενες και 110 θήλεις, σταδίου Tanner < II - V). Η δόση έναρξης για όλους τους ασθενείς ήταν 5 mg ροσουβαστατίνης μια φορά ημερησίως. Οι ασθενείς ηλικίας 6 με 9 ετών (n=64), μπορούσαν να τιτλοποιηθούν στη μέγιστη δόση των 10 mg μία φορά ημερησίως και οι ασθενείς ηλικίας 10 με 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-χοληστερόλης 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-χοληστερόλης ήταν -43% (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, Μήνας 24: 124 mg/dL), -45% (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, Μήνας 24: 124 mg/dL) και -35% (Τιμή έναρξης: 241 mg/dL, Μήνας 24: 153 mg/dL) σε 6 με <10, από 10 με <14, και 14 με <18 ετών, αντιστοίχα.

Η ροσουβαστατίνη 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, μη-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, μη 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, στο βάρος, το 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 εφάπαξ ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε 14 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6-17 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η μελέτη περιλάμβανε 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 εξετιμίμπη 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 μη HDL-C (22,9%, $p = 0,003$), και της ΑροΒ (17,1%, $p = 0,024$). Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις των TG, LDL-C/HDL-C, ολικής-C/HDL-C, μη HDL-C/HDL-C, και ΑροΒ/ΑροΑ-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 παρουσίασε περαιτέρω μείωση των LDL-C (8,0%), του Total-C (6,7%) και του μη HDL-C (7,4%) μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με 40 mg μετά την αύξηση της τιτλοποίησης της δόσης.

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

Στα 7 παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 8 έως 17 ετών), με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία από την μελέτη ανοικτής σήμανσης, αναγκαστικής τιτλοποίησης της δόσης, (βλέπε παραπάνω), η ποσοστιαία μείωση της LDL-χοληστερόλης (21,0%), της Ολικής-χοληστερόλης (19,2%) και της μη-HDL-C (21,0%) από την έναρξη έπειτα από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg ήταν σύμφωνη με αυτήν που παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

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 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 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 ασθενές 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-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από την ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη επηρεάζει περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστηριότητας της κυκλοφορούσης στο αίμα HMG CoA αναγωγάσης.

Αποβολή: Περίπου 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από απορροφημένη 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

περίπου 19 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Ο γεωμετρικός μέσος της κάθαρσης 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: Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη αυξάνει αναλογικά με τη δόση. Δεν υπάρχουν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Ηλικία και φύλο: Δεν παρουσιάστηκε σχετική κλινικής σημασίας επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η έκθεση σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία φαίνεται να είναι παρόμοια ή χαμηλότερη από ότι σε ενήλικες ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

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

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη που έγινε σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε επίδραση στα επίπεδα της ροσουβαστατίνης ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) είχαν τριπλάσια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος και 9-πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-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.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Στη διαθεσιμότητα των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, εμπλέκονται οι πρωτεΐνες-μεταφορείς OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) και/ή ABCG2 (BCRP) υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Οι ατομικοί πολυμορφισμοί των SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA συνδέονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) συγκριτικά με τους γονότυπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Αυτός ο ειδικός γονότυπος δεν είναι τεκμηριωμένος στην κλινική πρακτική, αλλά για ασθενείς στους οποίους είναι γνωστό πως απαντώνται αυτοί οι τύποι πολυμορφισμών συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη ως δισκία) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10-17 ή 6-17 ετών (214 ασθενείς συνολικά) κατέδειξαν ότι η

έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς 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 ως ακολούθως: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ιστοπαθολογικές ηπατικές αλλοιώσεις που οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σε μικρότερο βαθμό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπλέον, τοξικότητα στους όρχεις παρατηρήθηκε σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένο μέγεθος νεογνών, μειωμένο βάρος νεογνών και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές μεγαλύτερη των θεραπευτικών επιπέδων έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Λακτόζη μονοϋδρική
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο
Κροσποβιδόνη
Μαγνησίου οξείδιο,
Μαγνήσιο στεατικό
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Δισκίο 5 mg:

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη
Κίτρινο κινολίνης (E104)
Ερυθρό Allura (E129)
Ινδικοκαρμίνη (E132)

Δισκίο 10 mg, 20mg ή 40mg:

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τριακετίνη
Κίτρινο Sunset (E110)
Ερυθρό Allura (E129)
Ινδικοκαρμίνη (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασίες κυψέλης (blister): 2 χρόνια

Συσκευασίες φιάλης HDPE: 2 χρόνια. Μετά το άνοιγμα χρησιμοποιήσατε εντός 3 μηνών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blister) από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/αφυγραντικό μέσο LDPE – HDPE και φύλλο αλουμινίου OPA/ αλουμίνιο /PVC
Κυψέλες από PVC/Aclar- αλουμίνιο
Συσκευασίες των 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Φιάλη HDPE με βιδωτό καπάκι πολυπροπυλενίου που περιέχει ξηραντικό μέσο.
Συσκευασίες των 28, 30, 56, 60, 84 και 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Mylan S.A.S., 117 allée des parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος Ελλάδας:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Τηλ. 210 9936410

Τοπικός Αντιπρόσωπος Κύπρου:

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ.,
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226,
2234, Λατσία, Λευκωσία,
Τηλ.: 22207700

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αριθμός Αδείας Κυκλοφορίας Ελλάδος:

5mg: 25089 / 15 / 30-05-2016

10mg: 41375 / 30-05-2016
20mg: 41376 / 30-05-2016
40mg: 41377 / 30-05-2016

Αριθμός Αδείας Κυκλοφορίας Κύπρου:

5mg: 022928
10mg: 022929
20mg: 022930
40mg: 022931

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Για την Ελλάδα: 09-05-2014

Για την Κύπρο: 18/04/2019

Ημερομηνία ανανέωσης:

Για την Ελλάδα: 10-12-2018

Για την Κύπρο:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Για την Ελλάδα:

Για την Κύπρο: