

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rosuvador 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
 Rosuvador 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
 Rosuvador 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
 Rosuvador 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ροσουβαστατίνης (ως ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος).

### Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg περιέχει 20,0 mg λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg περιέχει 40,0 mg λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg περιέχει 80,0 mg λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 40 mg περιέχει 160,0 mg λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 5 mg: Καφεκόκκινου χρώματος, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένα με τον αριθμό 5 στη μία πλευρά του δισκίου (διάμετρος: 6 mm).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg: Καστανοκίτρινου χρώματος, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένα με τον αριθμό 10 στη μία πλευρά του δισκίου (διάμετρος: 8 mm).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 20 mg: Λευκού ή σχεδόν λευκού χρώματος, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένα με τον αριθμό 20 στη μία πλευρά του δισκίου (διάμετρος: 10 mm).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg: Καστανοκίτρινου χρώματος, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με τον αριθμό 40 στη μία πλευρά του δισκίου (διαστάσεις: 16 mm x 9 mm).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

(τύπου Πα, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου Πβ) ως συμπλήρωμα της διαίτας όταν η απόκριση στη διαίτα και σε άλλες μη φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκής.

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα της διαίτας και άλλων υπολιπιδαιμικών θεραπευτικών αγωγών (π.χ. αφαίρεση της LDL) ή όταν αυτές οι αγωγές δεν είναι κατάλληλες.

#### Πρόληψη Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων

Πρόληψη των κύριων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς για τους οποίους εκτιμάται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να παρουσιάσουν το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 5.1), ως συμπλήρωμα της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

Πριν την έναρξη της θεραπείας ο ασθενής πρέπει να τίθεται σε μια 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 απόκριση του ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες αποδεκτές κατευθυντήριες γραμμές.

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

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι περιεκτικότητες των δισκίων Rosuvador.

### **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 μετέβησαν από θεραπεία με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Για την επιλογή της δόσης έναρξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα επίπεδα χοληστερόλης του κάθε ασθενή και ο μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος καθώς και ο δυνητικός κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. κατωτέρω). Ρύθμιση 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 τη δόση των 40 mg σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο. 4.8), τιτλοποίηση στη δόση των 30 mg ή στη μέγιστη δόση των 40 mg πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ιδιαίτερα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία), οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν το θεραπευτικό τους στόχο με 20 mg, και στους οποίους πρέπει να διενεργείται τακτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν ξεκινά η χορήγηση δόσεων των 30 mg ή 40 mg συνιστάται επίβλεψη από ειδικό γιατρό.

### **Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων**

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

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνιστάται δόση έναρξης 5 mg σε ασθενείς ηλικίας > 70 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

άλλη ρύθμιση της δόσης σε σχέση με την ηλικία.

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min) είναι 5 mg. Οι δόσεις των 30 mg και των 40 mg αντενδείκνυνται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Rosuvador 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 βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Εντούτοις, αυξημένη συστηματική έκθεση παρατηρήθηκε σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 8 και 9 (βλ. παράγραφο 5.2). Σε αυτούς τους ασθενείς 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 Rosuvador σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική χρήση πρέπει να διεξάγεται μόνο από ειδικούς.

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

##### *Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία*

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

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

Η τιτλοποίηση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την εξατομικευμένη απόκριση και την ανοχή των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Παιδιά και έφηβοι πρέπει να υποβάλλονται σε καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η διαίτα αυτή πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

##### *Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία*

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η συνιστώμενη μέγιστη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως.

Συνιστάται δόση έναρξης των 5 έως 10 mg άπαξ ημερησίως ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και την προηγούμενη χρήση στατινών. Η τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την εξατομικευμένη απόκριση και την ανοχή των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Παιδιά και έφηβοι πρέπει να υποβάλλονται σε καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η διαίτα αυτή πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

Τα δισκία των 30 mg και των 40 mg δεν είναι κατάλληλα για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Παιδιά μικρότερα των 6 ετών

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

#### Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε άτομα Ασιατικής καταγωγής (βλ. παράγραφο 4.3, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ασθενείς Ασιατικής καταγωγής είναι 5 mg. Οι δόσεις των 30 mg και των 40 mg αντενδείκνυνται 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). Σε ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν τέτοιους ειδικούς τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

#### Δοσολογία σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια είναι 5 mg (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι δόσεις των 30 mg και των 40 mg αντενδείκνυνται σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη αποτελεί 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, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές φαρμακευτικές αγωγές, και, εάν είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Σε καταστάσεις όπου είναι αναπόφευκτη η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ροσουβαστατίνη, πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και η ρύθμιση της δοσολογίας της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Rosuvastatin 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, επιμενουσών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο,
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min),
- σε ασθενείς με μυοπάθεια,

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη,
- κατά την κύηση και τη γαλουχία και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Οι δόσεις των 30 mg και των 40 mg αντενδείκνυνται σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια/ραβδομύωση. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται:

- μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min),
- υποθυρεοειδισμός,
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών,
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτη,
- κατάχρηση οινοπνευματωδών,
- καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα,
- Ασιάτες ασθενείς,
- ταυτόχρονη χρήση φιβρατών.

(βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2)

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών εμβάπτισης (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδιαίτερα με 40 mg, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν παροδική ή διαλείπουσα. Η πρωτεϊνουρία δεν έδειξε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα οξείας ή εξελισσόμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg. Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να εξετάζεται κατά την τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με δόσεις 30 mg ή 40 mg.

##### Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και, σπανίως, 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 HMG-CoA αναγωγής. Δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.5) και απαιτείται προσοχή με τη συνδυασμένη χρήση τους. Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα αναφοράς της ραβδομύωσης που σχετίζεται με ροσουβαστατίνη κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg.

##### Μέτρηση της κινάσης της κρεατίνης

Η κινάση της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή όταν συνυπάρχει μία εύλογη εναλλακτική αιτία αύξησης της CK που μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια) πρέπει να διενεργηθεί επιβεβαιωτικός έλεγχος εντός 5-7 ημερών. Εάν ο επαναληπτικός έλεγχος επιβεβαιώσει τιμή της CK κατά την έναρξη >5 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία.

##### Πριν τη θεραπεία

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, το Rosuvador πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια/ραβδομύωση. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται:

- νεφρική δυσλειτουργία,
- υποθυρεοειδισμός,

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών,
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτη,
- κατάχρηση οινόπνευματων,
- ηλικία > 70 ετών,
- καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2),
- ταυτόχρονη χρήση φιβρατών.

Σε αυτούς τους ασθενείς ο κίνδυνος από τη θεραπεία πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια), η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά.

#### *Κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητο μυϊκό πόνο, αδυναμία ή κράμπες, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από κακουχία ή πυρετό. Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια) ή τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (ακόμη και εάν τα επίπεδα CK είναι  $\leq 5$  φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια). Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης του Rosuvador ή η χορήγηση ενός εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενή παρακολούθηση. Τακτική παρακολούθηση των επιπέδων CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται. Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες.

Σε κλινικές δοκιμές, δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μύες στον μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με κάποια άλλη αγωγή. Εντούτοις, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μαζί με παράγωγα ινικού οξέος συμπεριλαμβανομένων της γεμφιβροζιλής, της κυκλοσπορίνης, του νικοτινικού οξέος, των αντιμυκητιασικών της ομάδας των αζολών, των αναστολέων πρωτεάσης και των μακρολιδικών αντιβιοτικών. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Συνεπώς, ο συνδυασμός Rosuvador και γεμφιβροζιλής δεν συνιστάται. Το όφελος των περαιτέρω μεταβολών στα επίπεδα των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Rosuvador με φιβράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του δυνητικού κινδύνου τέτοιων συνδυασμών. Οι δόσεις των 30 mg και των 40 mg αντενδείκνυνται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

Το Rosuvador δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικές μορφές φουσιδικού οξέος ή για διάστημα 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη τη διάρκεια θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επανεισαχθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση φουσιδικού οξέος.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Σε εξαιρετικές περιστάσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού, π.χ., για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, η αναγκαιότητα της συγχορήγησης του Rosuvador με φουσιδικό οξύ πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

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

#### Επιδράσεις στο ήπαρ

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, το Rosuvador πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες οινοπνευματωδών και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Συνιστάται να διεξάγονται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και στους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών του ορού είναι μεγαλύτερο από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η χορήγηση του Rosuvador πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνιστανται κυρίως σε αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία που οφείλεται σε υποθυρεοειδισμό ή νεφρωσικό σύνδρομο, η υποκείμενη νόσος πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν την έναρξη της θεραπείας με Rosuvador.

#### Φυλή

Μελέτες φαρμακοκινητικής δείχνουν αύξηση της έκθεσης σε Ασιάτες σε σύγκριση με Καυκάσιους (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.3 και παράγραφο 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. Πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος της μείωσης των λιπιδίων από τη χρήση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών καθώς και το ενδεχόμενο εμφάνισης αυξημένων συγκεντρώσεων ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και την προς τα πάνω τιτλοποίηση δόσεων ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς πρωτεασών. Η συγχορήγηση με αναστολείς πρωτεασών δεν συνιστάται εκτός εάν ρυθμιστεί η δόση της ροσουβαστατίνης (βλ. 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 γενικής 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 υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου να ενδείκνυται η τυπική φροντίδα για το διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τη χρήση στατινών

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

και ως εκ τούτου δεν πρέπει να αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, ΔΜΣ > 30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές.

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής ανάπτυξης (ύψος), του βάρους, του ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος), και των δευτερευόντων χαρακτηριστικών της σεξουαλικής ωρίμανσης - Tanner stages σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη είναι περιορισμένη σε μία χρονική περίοδο δύο ετών. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας σε μελέτη, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, στο ΔΜΣ ή στη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια κλινική δοκιμή σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν ροσουβαστατίνη για 52 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της CK >10 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με αντίστοιχες παρατηρήσεις σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Rosuvador επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

#### Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη ροσουβαστατίνη

*Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς:* Η ροσουβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορές συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (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). Η ροσουβαστατίνη 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 πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Για παράδειγμα, σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με τριπλάσια και επταπλάσια περίπου αύξηση στην AUC και στη C<sub>max</sub> της ροσουβαστατίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης μετά από προσεκτική εξέταση της ρύθμισης της δόσης της ροσουβαστατίνης με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένονται σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη φαινοφιβράτη, ωστόσο 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 αναγωγής, πιθανώς επειδή αυτοί μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Οι δόσεις των 30 mg και 40 mg αντενδείκνυνται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να ξεκινούν με δόση 5 mg.

*Εξετιμίμψη:* Ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης 10 mg και εξετιμίμψης 10 mg οδήγησε σε αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,2 φορές σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (Πίνακας 1). Ωστόσο, φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα στο Rosuvador και στην εξετιμίμψη δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αντιόξινα:* Ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με εναιώρημα αντιόξινου σκευάσματος που περιείχε υδροξείδιο του αργιλίου και του μαγνησίου οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά περίπου 50%. Η επίδραση αυτή μετριάστηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το Rosuvador. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

*Ερυθρομυκίνη:* Ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ερυθρομυκίνης οδήγησε σε μείωση κατά 20% στην AUC και κατά 30% στη  $C_{max}$  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 που να προέρχονται από τον διαμεσολαβούμενο από το κυτόχρωμα P450 μεταβολισμό. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (ένας αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (ένας αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

*Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν ρυθμίσεις της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης Πίνακα 1):* Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση σε ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να ρυθμίζονται οι δόσεις της ροσουβαστατίνης. Έναρξη με δόση ροσουβαστατίνης 5 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2πλάσια ή υψηλότερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην υπερβαίνει ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης 40 mg που λαμβάνεται χωρίς αλληλεπίδραση φαρμακευτικών προϊόντων, για παράδειγμα, δόση ροσουβαστατίνης 20 mg με γεμφιβροζίλη (1,9 φορές αύξηση), και δόση ροσουβαστατίνης 10 mg με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (3,1 φορές αύξηση).

Πίνακας 1. Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση ροσουβαστατίνης (AUC σε φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές

Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρόντος φαρμάκου	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 φορές ↑

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Πίνακας 1. Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση ροσουβαστατίνης (AUC σε φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές

Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρόντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1 φορές ↑
Σιμεπρεβίρη 150 mg OD, 7 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,8 φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από 75 mg στις 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	Δεν διατίθεται	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑**
Εζετιμίμη 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	↔
Αλεγλιταζάρη 0,3 mg, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Σιλυμαρίνη 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% ↓
Βαϊκαλίνη 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	47% ↓
Ρεγοραφενίμη 160 mg, OD, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	3,8 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 ↑
Γκραζοπρεβίρη 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 ↑

\*Τα δεδομένα που δίνονται ως x-φορές μεταβολή αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της χορήγησης ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία. Τα δεδομένα που δίνονται ως % μεταβολή αντιπροσωπεύουν την % διαφορά σε σχέση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία.

Η αύξηση δεικνύεται με το σύμβολο “↑”, καμία μεταβολή με το σύμβολο “↔”, μείωση με το σύμβολο “↓”.

\*\*Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες αλληλεπιδράσεων σε διαφορετικές δόσεις ροσουβαστατίνης, ωστόσο ο πίνακας δείχνει τις πιο σημαντικές αναλογίες

OD = άπαξ ημερησίως, BID = δυο φορές ημερησίως, TID = τρεις φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

### Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε συγγορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

*Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ:* Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η έναρξη της θεραπείας ή η προς τα πάνω τιτλοποίηση της δοσολογίας του Rosuvador σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά) μπορεί να επιφέρει αύξηση στις τιμές της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR). Η διακοπή ή η τιτλοποίηση σε μικρότερες δόσεις του Rosuvador μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών της INR. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των τιμών της INR.

*Από στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης:* Ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης με από στόματος αντισυλληπτικό επέφερε αύξηση στην AUC της αιθυνολοιστραδιόλης και νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αυτά τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα κατά την επιλογή των δόσεων των από στόματος αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και συνεπώς μια παρόμοια επίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εντούτοις, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές δοκιμές και ήταν καλά ανεκτός.

### Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

*Διγοξίνη:* Βάσει των δεδομένων από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη.

*Φουσιδικό οξύ:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού με στατίνες. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική, ή και τα δύο) δεν είναι ακόμα γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται για όλη την περίοδο της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. **Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.**

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

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

Το Rosuvador αντενδείκνυται στην κύηση και στη γαλουχία.

### Κύηση

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Επειδή η χοληστερόλη και άλλα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο δυνητικός κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής υπερσχύει του οφέλους της θεραπείας κατά την κύηση. Μελέτες σε ζώα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το προϊόν αυτό, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

### Θηλασμός

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

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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες προκειμένου να προσδιοριστεί η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, βάσει των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων της, η ροσουβαστατίνη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει αυτή την ικανότητα. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με βάση τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και την εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της ροσουβαστατίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατηγοριοποιείται 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 βάσει δεδομένων από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σακχαρώδης διαβήτης <sup>1</sup>				
Ψυχιατρικές διαταραχές					Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη			Πολυνευροπάθεια Απώλεια μνήμης	Περιφερική νευροπάθεια Διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και εφιαλτών)

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου					Βήχας Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσκοιλιότητα Ναυτία Κοιλιακό άλγος		Παγκρεατίτιδα		Διάρροια
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 (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) Ραβδομύτωση Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο Ρήξη μυός	Αρθραλγία	Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια Διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με ρήξη ως επιπλοκή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση				Οίδημα

<sup>1</sup> Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας  $\geq 5,6$  mmol/L, ΔΜΣ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

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

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

**Επιδράσεις στους νεφρούς:** Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών εμφάπτισης (dipstick) και είναι κυρίως σωληνιαρικής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη. Μεταβολές στην πρωτεΐνη των ούρων από μηδέν ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο παρατηρήθηκαν σε <1% των ασθενών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 10 mg και 20 mg, και σε περίπου 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 40 mg. Μια μικρή αύξηση στη μεταβολή από μηδέν ή ίχνη σε + παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία μειώνεται ή εξαφανίζεται αυτόματα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Η

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

ανασκόπηση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές και η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος μέχρι σήμερα δεν έχουν εντοπίσει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ πρωτεϊνουρίας και οξείας ή εξελισσόμενης νεφρικής νόσου.

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

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

Δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα της CK έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα (>5 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια), η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ηπατικές επιδράσεις:* Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση στις τρανσαμινάσες. Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική.

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 συνίστανται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης >10 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μία κλινική δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά τα άλλα, 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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τροποποιητικοί παράγοντες λιπιδίων, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, κωδικός ATC: C10AA07.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, η οποία αποτελεί το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό μετατροπής του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, 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 μειώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη (Total-C) και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης μειώνει την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), τη μη-HDL-C (nonHDL-C), τη VLDL-C, τη VLDL-TG και αυξάνει την Apo A-I (βλ. Πίνακα 3). Η ροσουβαστατίνη επίσης μειώνει τις αναλογίες LDL-C/HDL-C, ολική C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

#### **Πίνακας 3: Δοσολογική απόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Ια και Ιβ) (σταθμισμένη μέση % μεταβολή σε σχέση με τις τιμές έναρξης)**

Δόση	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-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 λαμβάνεται εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης απόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη απόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες και διατηρείται ακολούθως.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ροσουβαστατίνη είναι αποτελεσματική σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με και χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, ανεξαρτήτως φυλής, φύλου, ή ηλικίας και σε ειδικούς πληθυσμούς όπως είναι οι διαβητικοί, ή σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Από συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης ΙΙΙ, έχειδειχθεί ότι η ροσουβαστατίνη αποτελεί 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 (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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

ροσουβαστατίνη από 20 mg έως 80 mg 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 (θεραπεία 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 υποχρεωτικής τιτλοποίησης, ανοιχτής επισήμανσης δοκιμή, 42 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 8 παιδιατρικών ασθενών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία αξιολογήθηκαν για την απόκρισή τους σε δόσεις ροσουβαστατίνης 20 - 40 mg. Στο σύνολο του πληθυσμού, η μέση μείωση της LDL-C ήταν 22%.

Σε κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών, έχει δειχθεί ότι η ροσουβαστατίνη έχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα στη μείωση των τριγλυκεριδίων όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φαινοφιβράτη και στην αύξηση των επιπέδων HDL-C όταν χορηγείται σε συνδυασμό 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 σε χαμηλό κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (οριζόμενος ως 10ετής 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 καρωτίδος CIMT) τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg ροσουβαστατίνης άπαξ ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο για 2 έτη. Η ροσουβαστατίνη μείωσε 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 μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας ήταν  $-0,0014$  mm/έτος ( $-0,12\%$ /έτος (μη σημαντική)) για τη ροσουβαστατίνη συγκριτικά με την εξέλιξη  $+0,0131$  mm/έτος ( $1,12\%$ /έτος ( $p < 0,0001$ )) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν έχει ακόμα καταδειχθεί άμεση συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του CIMT και στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε στη METEOR είναι χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και δεν εκπροσωπεί τον πληθυσμό στόχο της ροσουβαστατίνης 40 mg. Η δόση των 40 mg πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία σε 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 σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αθηροσκληρωτικής νόσου αξιολογήθηκε σε 17.802 άνδρες ( $\geq 50$  ετών) και γυναίκες ( $\geq 60$  ετών).

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ( $n=8.901$ ) ή σε ροσουβαστατίνη 20 mg άπαξ ημερησίως ( $n=8.901$ ) και ήταν υπό παρακολούθηση για μία μέση διάρκεια 2 ετών.

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 βαθμολογία κινδύνου κατά Framingham  $> 20\%$  (1.558 άτομα) υπήρξε σημαντική μείωση στο σύνθετο καταληκτικό 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) υπήρξε σημαντική μείωση στο σύνθετο καταληκτικό 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



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

συμβαμάτων ήταν 5,1 ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου (p=0,076).

Στη δοκιμή JUPITER υπήρξαν 6,6% ασθενείς της ομάδας της ροσουβαστατίνης και 6,2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου που διέκοψαν τη χρήση της αγωγής στη μελέτη λόγω ανεπιθύμητου συμβάματος. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν: μυαλγία (0,3% με ροσουβαστατίνη, 0,2% με εικονικό φάρμακο), κοιλιακό άλγος (0,03% με ροσουβαστατίνη, 0,02% με εικονικό φάρμακο) και εξάνθημα (0,02% με ροσουβαστατίνη, 0,03% με εικονικό φάρμακο). Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο με το εικονικό φάρμακο ήταν: ουρολοίμωξη (8,7% με ροσουβαστατίνη, 8,6% με εικονικό φάρμακο), ρινοφαρυγγίτιδα (7,6% με ροσουβαστατίνη, 7,2% με εικονικό φάρμακο), οσφυαλγία (7,6% με ροσουβαστατίνη, 6,9% με εικονικό φάρμακο) και μυαλγία (7,6% με ροσουβαστατίνη, 6,6% με εικονικό φάρμακο).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων μελέτη (n=176, 97 άρρενες και 79 θήλειες) ακολουθούμενη από μία 40 εβδομάδων (n=173, 96 άρρενες και 77 θήλειες), ανοιχτής επισήμανσης, 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 έλαβαν ροσουβαστατίνη 5, 10 ή 20 mg ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια όλοι έλαβαν 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-C μειώθηκε κατά 38,3%, 44,6% και 50,0% με ροσουβαστατίνη 5, 10 και 20 mg, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το 0,7% με το εικονικό φάρμακο.

Στο τέλος της 40 εβδομάδων, ανοιχτής επισήμανσης, τιτλοποίησης της δόσης έως την επίτευξη του στόχου, με χορήγηση δόσεων έως στο μέγιστο των 20 mg άπαξ 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 θεραπείας στη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, στο ΔΜΣ ή στη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτή η δοκιμή (n=176) δεν ήταν κατάλληλη για διερεύνηση των σπάνιων ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε επίσης σε μια μελέτη 2 ετών ανοιχτής επισήμανσης, τιτλοποίησης 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 άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς ηλικίας 6 έως 9 ετών (n=64) μπορούσαν να τιτλοποιηθούν στη μέγιστη δόση των 10 mg άπαξ ημερησίως και οι ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών (n=134) στη μέγιστη δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως.

Μετά από 24 μήνες θεραπείας με ροσουβαστατίνη, η μέση εκατοστιαία μείωση LS 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 των 6 έως <10, των 10 έως <14, και των 14 έως <18 ετών, αντίστοιχα.

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, non-HDL-C, LDL C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Η καθεμία εξ' αυτών των μεταβολών ήταν στην κατεύθυνση των βελτιωμένων

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

αποκρίσεων των λιπιδίων και διατηρήθηκαν για περίοδο 2 ετών.

Μετά από 24 μήνες θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, στο ΔΜΣ ή στη 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 από 6 έως 17 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η μελέτη περιέλαβε 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 έπονταν 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-C (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 Total-C, (20,1%,  $p = 0,003$ ), της nonHDL-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, nonHDL-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 συνεχούς θεραπείας. Ένας ασθενής παρουσίασε περαιτέρω μείωση των LDL-C (8,0%), Total-C (6,7%) και non-HDL-C (7,4%) μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με 40 mg κατόπιν τιτλοποίησης σε μεγαλύτερη δόση.

Κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης ανοιχτής επισήμανσης 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 αξιολογήσιμα παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας από 8 έως 17 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία από την ανοιχτής επισήμανσης, υποχρεωτικής τιτλοποίησης μελέτη (βλ. ανωτέρω), η ποσοστιαία μείωση της LDL-C (21,0%), της Total-C (19,2%) και της non-HDL-C (21,0%) από την έναρξη και μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg ήταν σύμφωνη με αυτή που παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ροσουβαστατίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, της πρωτοπαθούς συνδυασμένης (μικτή) δυσλιπιδαιμίας και για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις 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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

της χοληστερόλης και κάθαρσης της LDL-C. Ο όγκος κατανομής της ροσουβαστατίνης είναι περίπου 134 l. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης συνδέεται 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 αποτελεί ασθενές υπόστρωμα του διαμεσολαβούμενου από το κυτόχρωμα P450 μεταβολισμού. Το CYP2C9 ήταν το κύριο 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 τη ροσουβαστατίνη ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% της ανασταλτικής δράσης επί της κυκλοφορούσας HMG CoA αναγωγάσης αποδίδεται στη ροσουβαστατίνη.

#### Αποβολή

Περίπου 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα (αποτελούμενο από απορροφημένη και μη απορροφημένη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα. Ποσοστό περίπου 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής της ροσουβαστατίνης από το πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η μέση γεωμετρική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με 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 αποβολή της ροσουβαστατίνης.

#### Γραμμικότητα/μη 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 υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η έκθεση παιδιών και εφήβων με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία φαίνεται να είναι παρόμοια με ή χαμηλότερη από αυτή των ενήλικων ασθενών με δυσλιπιδαιμία (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» κατωτέρω).

##### *Φυλή*

Οι μελέτες φαρμακοκινητικής δείχνουν διπλάσια περίπου αύξηση στη διάμεση AUC και  $C_{max}$  σε άτομα Ασιατικής καταγωγής (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιπινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ασιάτες – Ινδοί παρουσιάζουν αύξηση κατά περίπου 1,3 φορές στη διάμεση AUC και  $C_{max}$ . Μια πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής δεν απεκάλυψε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκάσιας και Μαύρης Φυλής.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CrCl < 30ml/min$ ) είχαν τριπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση στο πλάσμα και εννιάπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιάλυση ήταν περίπου 50% υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνες των υγιών

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

εθελοντών.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία δεν υπήρξε ένδειξη αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Ωστόσο, δύο άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 8 και 9 παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερη βαθμολογία κατά Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh άνω των 9.

#### *Γενετικοί πολυμορφισμοί*

Η διάταξη των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες μεταφορείς OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με SLCO1B1 (OATP1B1) και/ή ABCG2 (BCRP) γενετικούς πολυμορφισμούς 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 SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC γονότυπους. Αυτός ο ειδικός γονότυπος δεν τεκμηριώνεται στην κλινική πρακτική, αλλά σε ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν αυτούς τους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δύο μελέτες φαρμακοκινητικής 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 παιδιατρικών ασθενών φαίνεται να είναι συγκρίσιμη ή χαμηλότερη από εκείνη των ενήλικων ασθενών. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη σχετικά με τη δόση και το χρόνο για περίοδο 2 ετών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ειδικές δοκιμασίες για επιδράσεις στο hERG δεν έχουν αξιολογηθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης ήταν οι ακόλουθες: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ιστοπαθολογικές ηπατικές μεταβολές που πιθανώς οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς, αρουραίους, και σε μικρότερο βαθμό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε τοξικότητα στους όρχεις σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δοσολογίες. Η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένο μέγεθος νεογνών, μειωμένο βάρος νεογνών και μειωμένη επιβίωση νεογνών να παρατηρούνται σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές πάνω από τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### *Πυρήνας δισκίου:*

Λακτόζη  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη (τύπος A)  
Μαγνήσιο στεατικό  
Οξείδιο πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172) – μόνο στα δισκία 5 mg

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172) – μόνο στα δισκία 10 mg και 40 mg

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μεγέθη συσκευασίας (κυψέλη OPA/Alu/PVC – φύλλο αλουμινίου): 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μεγέθη συσκευασίας (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης OPA/Alu/PVC – φύλλο αλουμινίου): 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Γερμανία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Rosuvador 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 85450/15/16-2-2018

Rosuvador 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 14659/16-2-2018

Rosuvador 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 14660/16-2-2018

Rosuvador 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 14661/16-2-2018

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Φεβρουαρίου 2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**