

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ROZOR 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ROZOR 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ROZOR 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο) και 10 mg εξετιμίμπης.

ROZOR 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο) και 10 mg εξετιμίμπης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

ROZOR 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ροζ χρώματος και στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 10,1 mm, με ανάγλυφα τα διακριτικά «AL» στη μία όψη του.

ROZOR 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ροζ χρώματος και στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 10,6 mm, κενό και στις δύο όψεις του.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το ROZOR ενδείκνυται ως συμπλήρωμα στη δίαιτα σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς που ελέγχονται ικανοποιητικά με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες όταν αυτές χορηγούνται συνδυαστικά, αλλά ως ξεχωριστά προϊόντα, στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο με το σταθερό τους συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη διατροφική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων πριν και θα πρέπει να τη συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ROZOR.

Το δοσολογικό εύρος του ROZOR είναι από 10/10 mg έως 20/10 mg. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο της δεδομένης περιεκτικότητας ημερησίως, συνοδεία ή όχι τροφής.

Το ROZOR δεν είναι κατάλληλο για την έναρξη της θεραπείας. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά με τα μεμονωμένα συστατικά και εφόσον ρυθμιστούν οι κατάλληλες δόσεις μπορεί να γίνει μετάβαση στο σταθερό δοσολογικό συνδυασμό της κατάλληλης περιεκτικότητας.

Η αγωγή θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα στοχευόμενα επίπεδα των λιπιδίων, το συνιστώμενο θεραπευτικό στόχο και την ανταπόκριση του ασθενή. Αναπροσαρμογή της δόσης είναι εφικτή έπειτα από 4 εβδομάδες όπου απαιτείται.

Το ROZOR 10 mg/10 mg δεν είναι κατάλληλο για τη θεραπεία των ασθενών που πρέπει να λάβουν δόση ροσουβαστατίνης ίση με 20 mg.

Το ROZOR πρέπει να λαμβάνεται ≥ 2 ώρες πριν ή ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση ενός συμπλοκοποιητή χολικών οξέων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ROZOR σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, χωρίς ωστόσο να μπορεί να γίνει κάποια δοσολογική σύσταση.

Χρήση στους ηλικιωμένους

Συνιστάται δόση έναρξης 5 mg ροσουβαστατίνης σε ασθενείς ηλικίας > 70 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο σταθερός δοσολογικός συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά με τα μεμονωμένα συστατικά και εφόσον ρυθμιστούν οι κατάλληλες δόσεις μπορεί να γίνει μετάβαση στο σταθερό δοσολογικό συνδυασμό της κατάλληλης περιεκτικότητας.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

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 ροσουβαστατίνης. Ο σταθερός δοσολογικός συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά με τα μεμονωμένα συστατικά και εφόσον ρυθμιστούν οι κατάλληλες δόσεις μπορεί να γίνει μετάβαση στο σταθερό δοσολογικό συνδυασμό της κατάλληλης περιεκτικότητας. Η χρήση της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh score 5 έως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με ROZOR σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh score 7 έως 9) ή σοβαρή (Child Pugh score > 9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η χρήση του ROZOR σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα Ασιατικής καταγωγής (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης ροσουβαστατίνης για ασθενείς Ασιατικής καταγωγής είναι 5 mg. Ο σταθερός δοσολογικός συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά με τα μεμονωμένα συστατικά και εφόσον ρυθμιστούν οι κατάλληλες δόσεις μπορεί να γίνει μετάβαση στο σταθερό δοσολογικό συνδυασμό της κατάλληλης περιεκτικότητας.

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.

Δοσολογία σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια είναι 5 mg ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Ο σταθερός δοσολογικός συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά με τα

μεμονωμένα συστατικά και εφόσον ρυθμιστούν οι κατάλληλες δόσεις μπορεί να γίνει μετάβαση στο σταθερό δοσολογικό συνδυασμό της κατάλληλης περιεκτικότητας.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης) αυξάνεται όταν το ROZOR 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. παράγραφους 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 το ROZOR. Σε καταστάσεις όπου είναι αναπόφευκτη η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το ROZOR, 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

Το ROZOR θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα, συνοδεία ή όχι τροφής.

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Το ROZOR αντενδείκνυται

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες (ροσουβαστατίνη, εξετιμίμπη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένων ανεξήγητων, εμμενουσών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (βλ. παράγραφο 4.4).
- κατά την κύηση και το θηλασμό και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύωσης. Ωστόσο, ραβδομύωση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εξετιμίμπης σε άλλους παράγοντες, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ραβδομύωση. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας βάσει των μυικών συμπτωμάτων ή έχει επιβεβαιωθεί μέσω των επιπέδων της κινάσης της κρεατίνης, η εξετιμίμπη, οποιαδήποτε στατίνη και οποιοσδήποτε από τους παράγοντες αυτούς που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύωσης και που λαμβάνονται ταυτόχρονα από τον ασθενή, θα πρέπει να διακόπτονται άμεσα. Πρέπει να ζητείται από όλους τους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία να αναφέρουν αμέσως κάθε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις στο ήπαρ

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη με στατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ($\geq 3x$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]).

Συνιστάται να διεξάγονται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών του ορού είναι μεγαλύτερο από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η χορήγηση της ροσουβαστατίνης πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται.

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

Το ROZOR δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, διότι δεν είναι γνωστή η επίδραση της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική νόσος και οινόπνευμα

Το ROZOR θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες οινοπνευματωδών και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

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).

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 ROZOR πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια/ραβδομύωση. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτη
- κατάχρηση οινοπνευματωδών
- ηλικία > 70 ετών
- καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 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 αίσθημα κακουχίας 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 (ακόμη και εάν τα επίπεδα CK είναι < 5 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Τακτική παρακολούθηση των επιπέδων CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δε 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 κρεατίνης 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 στο 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 του ROZOR και της γεμφιβροζιλής δεν συνιστάται. Το όφελος των περαιτέρω μεταβολών στα επίπεδα των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του ROZOR με φιβράτες πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του δυνητικού κινδύνου τέτοιων συνδυασμών.

Το ROZOR δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε οποιονδήποτε ασθενή που πάσχει από μία οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια, ή προδιαθέτει για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, δευτεροπαθώς ως προς τη ραβδομυόλυση (π.χ. σηψαιμία, υπόταση, μείζον χειρουργείο, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή μη ελεγχόμενες κρίσεις σπασμών).

Φουσιδικό οξύ

Το ROZOR δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικές φαρμακοτεχνικές μορφές φουσιδικού οξέος ή εντός 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.

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

Αναστολείς πρωτεασών

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα που λάμβαναν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεασών σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος της μείωσης των λιπιδίων από τη χρήση ROZOR 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 ορισμένους αναστολείς πρωτεασών δεν συνιστάται εκτός εάν ρυθμιστεί η δόση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Φιβράτες

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν συγχρησιμοποιείται με φιβράτες. Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε κάποιον ασθενή που λαμβάνει ROZOR ταυτόχρονα με φαινοφιβράτη, ενδείκνυται η διενέργεια εξετάσεων στη χοληδόχο κύστη και η εν λόγω θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιπηκτικά

Εάν το ROZOR προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κυκλοσπορίνη

Βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5.

Φυλή

Μελέτες φαρμακοκινητικής της ροσουβαστατίνης δείχνουν αύξηση της έκθεσης σε Ασιάτες σε σύγκριση με Καυκάσιους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με ορισμένες στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιον ασθενή ότι παρουσίασε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία της στατίνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας, όπου ενδείκνυται η τυπική αγωγή για διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος αντισταθμίζεται ωστόσο από τη μείωση των αγγειακών κινδύνων με στατίνες και επομένως δεν θα πρέπει να αποτελεί την αιτία για τη διακοπή θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να εξετάζονται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

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 ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ROZOR δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά κάτω των 18 ετών και συνεπώς δε συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείξεις

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. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Το ROZOR αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 ως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με έναν υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμπη από μία άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες θεραπείες, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά

12- φορές στη συνολική εξετιμίμψη σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταυτόχρονα λάμβαναν μόνο εξετιμίμψη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, η καθημερινή χορήγηση 20 mg εξετιμίμψης για 8 ημέρες με μία εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 100 mg κατά την ημέρα 7, οδήγησε σε μέση αύξηση 15% στην AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με μία εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνο. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορήγησης της εξετιμίμψης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

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 στην παράγραφο 4.5). 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_{max} της ροσουβαστατίνης, 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). Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας.

Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την προσαρμογή της δόσης εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να χορηγούνται αποκλειστικά τα μεμονωμένα συστατικά και εφόσον ρυθμιστούν οι κατάλληλες δόσεις μπορεί να γίνει μετάβαση στο σταθερό δοσολογικό συνδυασμό της κατάλληλης περιεκτικότητας.

Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς: Η ροσουβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η συγχορήγηση του ROZOR με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα).

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).

Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης αύξησε σε μέτριο βαθμό τις ολικές συγκεντρώσεις της εξετιμίμψης (περίπου 1,7 φορές).

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένονται σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ροσουβαστατίνης και φαινοφιβράτης, ωστόσο μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης αύξησε σε μέτριο βαθμό τις ολικές συγκεντρώσεις της εξετιμίμψης (περίπου 1,5 φορές).

Η φαινοφιβράτη καθώς και άλλες φιβράτες αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, πιθανόν λόγω του ότι μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαινοφιβράτη και εξετιμίμψη, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τον πιθανό κίνδυνο χολολιθίας και νόσου της χοληδόχου κύστης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίας σε κάποιον ασθενή που λαμβάνει εξετιμίμψη ταυτόχρονα με φαινοφιβράτη, ενδείκνυται η διενέργεια εξετάσεων στη χοληδόχο κύστη και η εν λόγω θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμψης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί. Οι φιβράτες μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή με αποτέλεσμα την εμφάνιση χολολιθίας. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, η εξετιμίμψη μερικές φορές αύξησε τη συγκέντρωση της χοληστερόλης στη χολή, όχι όμως σε όλα τα είδη ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που συνδέεται με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμψης.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός ή και τα δύο) είναι

ακόμη άγνωστος. Υπήρξαν αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό το συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενο φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με τη ροσουβαστατίνη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με το φουσιδικό οξύ. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

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 τη ροσουβαστατίνη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα μείωσε το ρυθμό απορρόφησης της εξετιμίμπης αλλά δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης. Ο μειωμένος αυτός ρυθμός απορρόφησης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικός.

Ερυθρομυκίνη: Ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ερυθρομυκίνης οδήγησε σε μείωση κατά 20% στην AUC_{0-t} 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 το 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).

Σε προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι η εξετιμίμπη δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εξετιμίμπης και των φαρμάκων που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 και 3A4, ή την N-ακετυλοτρανσφεράση.

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 της ροσουβαστατίνης 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 της ροσουβαστατίνης μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών της INR. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των τιμών της INR.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στο χρόνο προθρομβίνης σε μία μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, έχουν γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αύξηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή φλουινδιόνη. Εάν το ROZOR προστεθεί σε βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουινδιόνη, το INR πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Από στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ): Ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης με από στόματος αντισυλληπτικό επέφερε αύξηση στην AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της 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 ΘΟΥ και συνεπώς μια παρόμοια επίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εντούτοις, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές δοκιμές και ήταν καλά ανεκτός.

Σε μελέτες κλινικής αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθυνυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη).

Χολεστυραμίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση AUC της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) περίπου κατά 55%. Η σταδιακή μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL-C) λόγω της προσθήκης της εξετιμίμπης στη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Στατίνες: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη συγχωρηγήθηκε με ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Βάσει των δεδομένων από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της διγοξίνης. Σε μελέτες κλινικής αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης. Η σιμετιδίνη, όταν συγχωρηγήθηκε με την εξετιμίμπη, δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης.

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν ρυθμίσεις της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης παρακάτω Πίνακα):

Όταν είναι απαραίτητη η συγχωρήγηση ροσουβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση σε ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να ρυθμίζονται οι δόσεις της ροσουβαστατίνης. Να γίνεται έναρξη με δόση ροσουβαστατίνης 5 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2πλάσια ή υψηλότερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη δεν θα ήταν πιθανόν να υπερβαίνει εκείνη της ημερήσιας δόσης 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).

Επίδραση συγχωρηγούμενων 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 ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1 φορές ↑
Σιμπερεβίρη 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 ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	2,7 φορές ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg/παριταπρεβίρη 150 mg/ ριτοναβίρη 100 mg OD/ δασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	2,6 φορές ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ ελμπασβίρη 50 mg OD, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,3 φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/ πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημέρες	2,2 φορές ↑
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 ↑
Τιτραναβίρη 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 ↑**
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% ↓
Ρεγοραφενίμπη 160 mg OD, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	3,8 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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το ROZOR αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Κύηση

Ροσουβαστατίνη:

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 ROZOR, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Εξετιμίμψη:

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση της εξετιμίμψης κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα με τη χρήση της εξετιμίμψης ως μονοθεραπεία δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στη γέννα ή στη μεταγενετική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Ροσουβαστατίνη:

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

Εξετιμίμψη:

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η εξετιμίμμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό, εάν η εξετιμίμμη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμμης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Η εξετιμίμμη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ROZOR έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τον προσδιορισμό της επίδρασης της ροσουβαστατίνης και/ή της εξετιμίμμης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, 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.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδων, χορηγήθηκε εξετιμίμμη 10 mg ημερησίως ως μονοθεραπεία σε 2396 ασθενείς, ή σε συνδυασμό με μία στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή με φαινοφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμμης και του εικονικού φαρμάκου. Ομοίως, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ της εξετιμίμμης και του εικονικού φαρμάκου.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, 1200 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό ροσουβαστατίνης και εξετιμίμμης στα πλαίσια κλινικών μελετών. Όπως αναφέρεται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη συνδυασμένη αγωγή ροσουβαστατίνης - εξετιμίμμης σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία είναι τα αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών, τα προβλήματα από το γαστρεντερικό και το μυϊκό άλγος. Αυτά αποτελούν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εν λόγω δραστικών ουσιών. Ωστόσο αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της εξετιμίμμης (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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).

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			θρομβοπενία ²		θρομβοπενία ⁵

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ²		υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου εξανθήματος, κνίδωσης, αναφυλαξίας και αγγειοοιδήματος) ⁵
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	σακχαρώδης διαβήτης ^{1,2}				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		ελαττωμένη όρεξη ³			
Ψυχιατρικές διαταραχές					κατάθλιψη ^{2,5}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία ^{2,4} , ζάλη ²	παραίσθησία ⁴		πολυνευροπάθεια ² , απώλεια μνήμης ²	περιφερική νευροπάθεια ² , διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και επιαλτών) ² ζάλη ⁵ , παραισθησία ⁵
Αγγειακές διαταραχές		εξάψεις ³ , υπέρταση ³			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσθωρακίου		βήχας ³			βήχας ² , δύσπνοια ^{2,5}
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	δυσκοιλιότητα ² , ναυτία ² , κοιλιακό άλγος ^{2,3} , διάρροια ³ , μετεωρισμός ³	δυσπεψία ³ , γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ³ , ναυτία ³ , ξηροστομία ⁴ , γαστρίτιδα	παγκρεατίτιδα ²		διάρροια ² παγκρεατίτιδα ⁵ , δυσκοιλιότητα ⁵
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών ²	ίκτερος ² , ηπατίτιδα ²	ηπατίτιδα ⁵ , χολολιθίαση ⁵ , χολοκυτίτιδα ⁵
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός ^{2,4} , εξάνθημα ^{2,4} , κνίδωση ^{2,4}			σύνδρομο Stevens-Johnson ² , πολύμορφο ερύθημα ⁵
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία ^{2,4}	αρθραλγία ³ , μυικοί σπασμοί ³ , αυχεναλγία ³ , οσφυαλγία ⁴ , μυική αδυναμία ⁴ , πόνος στα άκρα ⁴	μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) ² , ραβδομυόλυση ² σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ρήξη μυών	αρθραλγία ²	Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια ² , διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με ρήξη ως επιπλοκή ² , αρθραλγία ⁵ , μυαλγία ⁵ , μυοπάθεια /ραβδομυόλυση ⁵ (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές των				αιματοουρία ²	

νεφρών και των ουροφόρων οδών					
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				γυναικομαστία ²	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένηση ² , κόπωση ³	θωρακικό άλγος ³ , άλγος ³ , εξασθένηση ⁴ , περιφερικό οίδημα ⁴			οίδημα ² , εξασθένηση ⁵
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT και/ή AST ⁴	αυξημένη ALT και/ή AST ³ , αυξημένη CPK αίματος ³ , αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση ³ , μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ³			

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

² Προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ροσουβαστατίνη με βάση τα δεδομένα κλινικών μελετών και εκτενούς εμπειρίας μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

³ Εξετιμώμενη σε μονοθεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με εξετιμίμητη (N=2396) με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από εκείνη του εικονικού φαρμάκου (N=1159)

⁴ Εξετιμώμενη συγχρηγούμενη με μία στατίνη. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμητη σε συνδυασμό με μία στατίνη (N=11308) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από εκείνη της μονοθεραπείας με στατίνη (N=9361).

⁵ Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες της εξετιμίμητης, οι οποίες αναφέρθηκαν μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Επειδή οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν από αυτόματες αναφορές, οι ακριβείς συχνότητες εμφάνισής τους δεν είναι γνωστές και δεν μπορούν να εκτιμηθούν.

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

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών εμβάπτισης (dipstick) και είναι κυρίως σωληναριακής 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 ανασκόπηση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές και η εμπειρία μετά από 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, ραβδομύδωση 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).

Επιδράσεις στο ήπαρ: 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 ραβδομύλωσης, σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίστανται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg.

Εργαστηριακές τιμές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης των κλινικά σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού (ALT και/ή AST $\geq 3 \times$ ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης (0,5%) και του εικονικού φαρμάκου (0,3%).

Σε μελέτες συγχρηγήγησης, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1,3% για τους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με μία στατίνη και 0,4% για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δεν σχετίζονταν με χολόσταση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με συνεχιζόμενη τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τις κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε CPK $> 10 \times$ ULN σε 4 από τους 1.674 (0,2%) ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εξετιμίμπη έναντι 1 από τους 786 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο και 1 από τους 917 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό εξετιμίμπης και στατίνης έναντι 4 από τους 929 (0,4%) ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με στατίνη. Δε σημειώθηκε αύξηση της μυοπάθειας ή της ραβδομύλωσης συνδεδεμένη με την εξετιμίμπη, συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (εικονικό φάρμακο ή μονοθεραπεία με στατίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ROZOR σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Ροσουβαστατίνη:

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. Κατά τα άλλα, το προφίλ ασφάλειας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Εξετιμίμπη:

Παιδιατρικοί ασθενείς (6 έως 17 ετών)

Σε μία μελέτη που περιελάμβανε παιδιατρικούς (6 έως 10 ετών) ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή ή μη-οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 138), αυξήσεις της ALT και/ή AST ($\geq 3 \times$ ULN, διαδοχικά) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη συγκριτικά με το 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δε σημειώθηκαν αυξήσεις στη CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ALT και/ή AST ($\geq 3 \times$ ULN, διαδοχικά) σε ποσοστό 3% (4 ασθενείς) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη

συγκριτικά με το 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. Αυτές οι τιμές ήταν αντίστοιχα 2% (2 ασθενείς) και 0% για αύξηση της CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Αυτές οι δοκιμές δεν ήταν κατάλληλες για σύγκριση των σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα βιβλιογραφικά δεδομένα με υπερδοσολογία ροσουβαστατίνης.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ροσουβαστατίνη.

Σε κλινικές μελέτες η χορήγηση της εξετιμίμπης 50 mg ημερησίως σε 15 υγιή άτομα έως 14 ημέρες ή 40 mg ημερησίως σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία για έως 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Στα ζώα δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα έπειτα από τη χορήγηση μονήρων από του στόματος δόσεων 5.000 mg/kg εξετιμίμπης σε αρουραίους και ποντικούς και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με εξετιμίμπη, από τις οποίες οι περισσότερες δεν έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και των επιπέδων της CK. Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια

Κωδικός ATC: C10BA06

Ροσουβαστατίνη

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 εστέρα, 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 1). Η ροσουβαστατίνη επίσης μειώνει τις αναλογίες LDL-C/HDL-C, ολική C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Δοσολογική απόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου ΙΙα και ΙΙβ)
(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 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	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.

Εξετιμίμηση

Η εξετιμίμηση ανήκει σε μία νέα κατηγορία σκευασμάτων τα οποία ελαττώνουν τα λιπίδια, που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Η εξετιμίμηση χορηγούμενη από το στόμα είναι δραστική και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες σκευασμάτων που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ. στατίνες, ενώσεις που δεσμεύουν τα χολικά οξέα (ρητίνες), παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμησης είναι ο μεταφορέας στερόλης, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), που είναι υπεύθυνος για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Η εξετιμίμηση εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και εμποδίζει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε μείωση της προσαγόμενης εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και από κοινού, οι δύο αυτοί διαφορετικοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματικά μείωση της χοληστερόλης. Σε μία κλινική μελέτη δύο εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εξετιμίμηση ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Διεξήχθη μία σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιορισθεί η εκλεκτικότητα της εξετιμίμησης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμηση ανέστειλε την απορρόφηση της [¹⁴C] χοληστερόλης χωρίς καθόλου επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, λιπαρών οξέων, χολικών οξέων, προγεστερόνης, αιθυνυλοιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και D.

Έχει τεκμηριωθεί μέσα από επιδημιολογικές μελέτες ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα κυμαίνονται ανάλογα με τα επίπεδα της ολικής -C και της LDL-C και αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της HDL-C. Η χορήγηση της εξετιμίμησης με μία στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS).

Συγχορήγηση ροσουβαστατίνης-εξετιμίμησης

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε μία τυχαίοποιημένη, διάρκειας 6 εβδομάδων, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, κλινική μελέτη αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμησης (10 mg) όταν προστέθηκε σε σταθεροποιημένη θεραπεία ροσουβαστατίνης συγκριτικά με προς τα άνω τιτλοποίηση της δόσης της ροσουβαστατίνης από 5 σε 10 mg ή από 10 σε 20 mg (n=440). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η εξετιμίμηση όταν προστέθηκε στη σταθεροποιημένη αγωγή της ροσουβαστατίνης 5

mg ή 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 21%. Αντίθετα, ο διπλασιασμός της δόσης της ροσουβαστατίνης σε 10 mg ή 20 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 5,7% (διαφορά μεταξύ των ομάδων 15,2%, $p < 0,001$). Μεμονωμένα, ο συνδυασμός εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη 5 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από τη ροσουβαστατίνη στη δόση των 10 mg (διαφορά 12,3%, $p < 0,001$), ενώ ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από τη ροσουβαστατίνη στη δόση των 20 mg (διαφορά 17,5%, $p < 0,001$).

Μία τυχαιοποιημένη μελέτη, διάρκειας 6 εβδομάδων σχεδιάστηκε προκειμένου να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ροσουβαστατίνης 40 mg ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη 10 mg σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ($n=469$). Σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν μονοθεραπεία ροσουβαστατίνης επιτεύχθηκε ο στόχος της ATP III LDL χοληστερόλης (<100 mg/dl, 94,0% έναντι 79,1%, $p < 0,001$). Η ροσουβαστατίνη στη δόση των 40 mg ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση του αθηρογενετικού λιπιδικού προφίλ στο συγκεκριμένο πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων διερευνήθηκε η μείωση των επιπέδων της LDL σε κάθε ομάδα θεραπείας (ροσουβαστατίνη 10 mg / εξετιμίμπη 10 mg, ροσουβαστατίνη 20 mg / εξετιμίμπη 10 mg, σιμβαστατίνη 40 mg / εξετιμίμπη 10 mg, σιμβαστατίνη 80 mg / εξετιμίμπη 10 mg). Η μείωση από την έναρξη της μελέτης που σημειώθηκε με τις χαμηλές δόσεις των συνδυασμών ροσουβαστατίνης ήταν 59,7%, ποσοστό που είναι σημαντικά ανώτερο συγκριτικά με τις χαμηλές δόσεις των συνδυασμών σιμβαστατίνης που είναι 55,2% ($p < 0,05$). Η θεραπεία με το συνδυασμό υψηλής δόσης ροσουβαστατίνης μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 63,5% συγκριτικά με μείωση 57,4%, η οποία επιτεύχθηκε με το συνδυασμό υψηλής δόσης σιμβαστατίνης ($p < 0,001$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ROZOR σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της αυξημένης χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμένη θεραπεία ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης

Η ταυτόχρονη χρήση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εξετιμίμπης είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ροσουβαστατίνης στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ροσουβαστατίνη

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 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 ισόενζυμο που εμπλέκεται, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από τη ροσουβαστατίνη ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% της ανασταλτικής δράσης επί της

κυκλοφορούσας HMG CoA αναγωγής 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 αναγωγής, 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: Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη αυξάνει αναλογικά με τη δόση. Δεν υπάρχουν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Δεν υπήρξε κλινικά σχετιζόμενη επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης στους ενήλικες. Η έκθεση σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία δείχνει να είναι παρόμοια ή μικρότερη από εκείνη των ενηλίκων ασθενών με δυσλιπιδαιμία (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

Φυλή: Οι μελέτες φαρμακοκινητικής δείχνουν διπλάσια περίπου αύξηση στη διάμεση AUC και C_{max} σε άτομα Ασιατικής καταγωγής (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιππινέζους, 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 αποκάλυψε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκάσιας και Μαύρης Φυλής.

Νεφρική ανεπάρκεια: 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 50% υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνες των υγιών εθελοντών.

Ηπατική ανεπάρκεια: 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 αναγωγής, 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 ROZOR.

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.

Εξετιμίμηση

Απορρόφηση: Κατόπιν χορήγησης από το στόμα, η εξετιμίμηση απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται σε μεγάλο βαθμό σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο εξετιμίμης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) απαντώνται μέσα σε 1 έως 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης και 4 έως 12 ώρες για την εξετιμίμηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμης δεν μπορεί να προσδιορισθεί επειδή το συστατικό είναι ουσιαστικά αδιάλυτο σε υδατικά διαλύματα, κατάλληλα για ενέσιμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή μη λιπαρά), δεν έχει επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμης.

Η εξετιμίμηση μπορεί να χορηγηθεί συνοδεία ή όχι τροφής.

Κατανομή: Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης δεσμεύονται κατά 99,7% και 88 έως 92% με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος, αντιστοίχως.

Βιομετασχηματισμός: Η εξετιμίμηση μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύζευξης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν.

Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα αποτελώντας περίπου 10 έως 20% και 80 έως 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα αντιστοίχως. Αμφότερα, η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμης είναι περίπου 22 ώρες.

Αποβολή: Κατόπιν χορήγησης από του στόματος ^{14}C - εξετιμίμης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμηση αποτελούσε περίπου το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78% και 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας επανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντιστοίχως κατά τη διάρκεια συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμηση ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) από ότι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και νέων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση. Συνεπώς, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμηση ήταν ελαφρά μεγαλύτερες (περίπου 20%) σε γυναίκες από ότι σε άνδρες. Η μείωση LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση, συνεπώς δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης ανάλογα με το φύλο.

Νεφρική ανεπάρκεια: Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ($n=8$, μέση $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73m²), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές σε σύγκριση με υγιή άτομα ($n=9$). Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα δε θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτή τη μελέτη (με μεταμόσχευση νεφρού και λαμβάνοντας πολλαπλές δόσεις φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) είχε 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμηση.

Ηπατική ανεπάρκεια: Μετά από μία εφάπαξ δόση εξετιμίμης 10 mg, η μέση συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh score 5 ή 6) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh score 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές κατά την

ημέρα 1 και ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (Child Pugh score >9) ηπατική ανεπάρκεια, το ROZOR δε συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμπης είναι παρόμοια σε παιδιά ηλικίας ≥ 6 ετών και σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 6 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) ή σιτοστερολαιμία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες συνδυασμού με εξετιμίμπη και στατίνες οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά οι τυπικές αντιδράσεις που σχετίζονται με στατίνες. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από ότι είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μετά από χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίσθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίσθηκαν σε αρουραίους μόνο μετά από έκθεση σε δόσεις οι οποίες ήταν αρκετές φορές μεγαλύτερες από ότι η ανθρώπινη θεραπευτική δόση (περίπου 20 φορές το επίπεδο AUC για στατίνες και 500 έως 2.000 φορές το επίπεδο AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες). Σε μία σειρά δοκιμών in vivo και in vitro η εξετιμίμπη, που χορηγήθηκε μόνη ή σε συνδυασμό με στατίνη, δεν παρουσίασε γονοτοξικό δυναμικό. Έλεγχοι καρκινογένεσης μακράς διάρκειας με την εξετιμίμπη ήταν αρνητικοί.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης με στατίνες δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους. Σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συγκερασμός θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων).

Ροσουβαστατίνη: Τα προκλινικά 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.

Εξετιμίμπη: Μελέτες σε ζώα για χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποιο όργανο στόχο για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες εξετιμίμπη ($\geq 0,03$ mg/kg ημερησίως) η συγκέντρωση χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μία μελέτη ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg ημερησίως, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης ή άλλες ηπατοχολικές επιδράσεις. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση της εξετιμίμπης.

Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, ούτε βρέθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια, ούτε ότι είχε επίδραση στην προγενετική ή τη μεταγενετική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια σε κατάσταση κύησης που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg ημερησίως. Η συγχορήγηση εξετιμίμπης με λοβαστατίνη οδήγησε σε εμβρυική θνησιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ροσουβαστατίνη - Πυρήνας

Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)

Κυτταρίνη Μικροκρυσταλλική (E460)

Μεγλουμίνη

Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, διϋδρικό (E341)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο (E551)

Νάτριο στεατυλο φουμαρικό

Εζετιμίμη – Πυρήνας

Μαννιτόλη (E421)

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)

Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Ποβιδόνη (K-30) (E1201)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Μαγνήσιο στεατικό (E470 b)

Νάτριο στεατυλο φουμαρικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια για το ROZOR 10 mg/10 mg

2 χρόνια για το ROZOR 20 mg/10 mg

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ROZOR 10 mg/10 mg and 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες κυψέλης (blister) από OPA/Al/PVC-Al

Συσκευασίες με 10, 30, 60, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.,

Αγ. Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος

Τηλ.: 210 9891 777

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ROZOR 10 mg/10 mg:62683/16-05-2019

ROZOR 20 mg/10 mg: 62684/16-05-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Μαΐου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ