

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COMPIROS® 5 mg/100 mg, καψάκιο, σκληρό
COMPIROS® 10 mg/100 mg, καψάκιο, σκληρό
COMPIROS® 20 mg/100 mg, καψάκιο, σκληρό

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

5 mg/100 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνη (ως ασβεστούχο ροσουβαστατίνη) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
10 mg/100 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνη (ως ασβεστούχο ροσουβαστατίνη) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
20 mg/100 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνη (ως ασβεστούχο ροσουβαστατίνη) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο 5 mg/100 mg περιέχει 25,92 mg μονοϋδρική λακτόζη, βλ. παράγραφο 4.4.
Κάθε σκληρό καψάκιο 10 mg/100 mg περιέχει 51,84 mg μονοϋδρική λακτόζη, βλ. παράγραφο 4.4.
Κάθε σκληρό καψάκιο 20 mg/100 mg περιέχει 103,68 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

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

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

5 mg/100 mg: σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους 2, με λευκό αδιαφανές σώμα και σκούρο πράσινο αδιαφανές πώμα. Κάθε καψάκιο περιέχει ένα λευκό ή σχεδόν λευκό, αμφίκυρτο, οβάλ, μη επικαλυμμένο δισκίο ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, καστανού χρώματος, αμφίκυρτο, στρογγυλό δισκίο ροσουβαστατίνης 5 mg.

10 mg/100 mg: σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους 1, με λευκό αδιαφανές σώμα, με τυπωμένη με μαύρο χρώμα την ένδειξη «ASA 100» και ανοιχτό πράσινο αδιαφανές πώμα, με τυπωμένη με μαύρο χρώμα την ένδειξη «RSV 10». Κάθε καψάκιο περιέχει ένα λευκό ή σχεδόν λευκό, αμφίκυρτο, οβάλ, μη επικαλυμμένο δισκίο ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, καστανού χρώματος, αμφίκυρτο, στρογγυλό δισκίο ροσουβαστατίνης 10 mg.

20 mg/100 mg: σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους 0, με λευκό αδιαφανές σώμα, με τυπωμένη με μαύρο χρώμα την ένδειξη «ASA 100» και πράσινο αδιαφανές πώμα, με τυπωμένη με μαύρο χρώμα την ένδειξη «RSV 20». Κάθε καψάκιο περιέχει ένα λευκό ή σχεδόν λευκό, αμφίκυρτο, οβάλ, μη επικαλυμμένο δισκίο ακετυλοσαλικυλικού οξέος και δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, καστανού χρώματος, αμφίκυρτα, στρογγυλά δισκία ροσουβαστατίνης 10 mg.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το COMPIROS® ενδείκνυται για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων, ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς που ελέγχονται επαρκώς με τα μεμονωμένα συστατικά, χορηγούμενα ταυτόχρονα σε ισοδύναμες θεραπευτικές δόσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του COMPIROS® είναι ένα καψάκιο ημερησίως.

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεν ενδείκνυται για αρχική θεραπεία.

Πριν από τη μετάβαση σε COMPIROS®, η κατάσταση των ασθενών πρέπει να είναι ελεγχόμενη με σταθερές δόσεις των μεμονωμένων συστατικών, τα οποία χορηγούνται ταυτόχρονα. Η δόση του COMPIROS® πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των μεμονωμένων συστατικών του συνδυασμού κατά τη στιγμή της μετάβασης.

Εάν απαιτηθεί αλλαγή δοσολογίας σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες του σταθερού συνδυασμού για οποιονδήποτε λόγο (π.χ. νεοδιαγνωσθείσα σχετιζόμενη ασθένεια, μεταβολή της κατάστασης του ασθενούς ή φαρμακευτική αλληλεπίδραση), τα μεμονωμένα συστατικά πρέπει να χρησιμοποιηθούν ξανά για να καθοριστεί η δοσολογία.

Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η χρήση του COMPIROS® σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις. (Βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η χρήση του COMPIROS® σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις.

Δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση στη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε συμμετέχοντες με βαθμολογίες Child-Pugh 7 ή μικρότερες. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε συμμετέχοντες με βαθμολογίες Child-Pugh 8 και 9 (βλ. παράγραφο 5.2). Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχει εμπειρία σε συμμετέχοντες με βαθμολογίες Child-Pugh άνω του 9. Το COMPIROS® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Διαφορές ανάλογα με την εθνική καταγωγή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε συμμετέχοντες Ασιατικής καταγωγής (βλ. παράγραφο 5.2).

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν τους συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα διαφόρων μεταφορικών πρωτεϊνών (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος μυοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης) αυξάνεται όταν η ροσουβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω αλληλεπιδράσεων με αυτές τις μεταφορικές πρωτεΐνες (π.χ. κυκλοσπορίνη και συγκεκριμένοι αναστολείς πρωτεάσης, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη ή/και τιπραναβίρη, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Όποτε αυτό είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών φαρμάκων και, εάν είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας ροσουβαστατίνης. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ροσουβαστατίνη είναι αναπόφευκτη, το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και οι ρυθμίσεις της δοσολογίας ροσουβαστατίνης πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι υψηλότερες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος ελαχιστοποιούν τις βελτιωτικές επιδράσεις της ροσουβαστατίνης και, συνεπώς, η λήψη πρόσθετων δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ροσουβαστατίνης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η χρήση του συνδυασμού ροσουβαστατίνης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το COMPIROS[®] μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται με αρκετή ποσότητα υγρού, χωρίς μάσημα.

4.3 Αντενδείξεις

Σχετίζονται με τη ροσουβαστατίνη:

- Ενεργή ηπατική νόσος, συμπεριλαμβανομένων ανεξήγητων, επίμονων αυξήσεων των τρανσαμινασών ορού και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών ορού που υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό).
- Μυοπάθεια.
- Συγχορηγούμενη θεραπεία κυκλοσπορίνης.
- Κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.
- Υπερευαισθησία στη ροσουβαστατίνη.

Σχετίζονται με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

- Υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Υπερευαισθησία στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)· ασθενείς με άσθμα, ρινίτιδα και ρινικούς πολύποδες, ασθενείς με προϋπάρχουσα μαστοκυττάρωση, στους οποίους η χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της κυκλοφορικής καταπληξίας με έξαψη, της υπότασης, της ταχυκαρδίας και του εμέτου).
- Ιστορικό ή ενεργό υποτροπιάζον πεπτικό έλκος ή/και γαστρική/εντερική αιμορραγία, ή άλλο είδος αιμορραγίας, όπως οι εγκεφαλοαγγειακές αιμορραγίες.
- Αιμορραγική διάθεση, διαταραχές πηκτικότητας, όπως η αιμορροφιλία και η θρομβοκυτταροπενία.
- Σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.
- Σοβαρή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.
- Μεθοτρεξάτη χρησιμοποιούμενη σε δόσεις > 15 mg/εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.5).
- Δόσεις > 150 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος/ημέρα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

Σχετίζονται με το COMPIROS®:

- Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ροσουβαστατίνη

Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, κυρίως σωληναριακής προέλευσης, η οποία ανιχνεύεται με βιοχημική ταινία (dipstick) ούρων, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδιαίτερα τη δόση των 40 mg, και ήταν παροδική ή διαλείπουσα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Η πρωτεϊνουρία δεν φάνηκε να συνιστά προγνωστικό παράγοντα οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ποσοστά αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβάντων είναι υψηλότερα με τη δόση των 40 mg.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μυς

Επιδράσεις στους σκελετικούς μυς, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομύλωση, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις ραβδομύλωσης έχουν αναφερθεί με τη χρήση εξετιμίμπης σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.5) και απαιτείται προσοχή με τη συνδυασμένη χρήση τους.

Μέτρηση της κρεατινικής κινάσης

Η κρεατινική κινάση (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από έντονη άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK που μπορεί να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο), θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επιβεβαιωτική εξέταση εντός 5–7 ημερών. Εάν η επαναληπτική εξέταση επιβεβαιώσει ότι η τιμή της CK κατά την έναρξη είναι >5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Το COMPIROS®, όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση μυοπάθειας / ραβδομύλωσης, εξαιτίας της ροσουβαστατίνης. Στους παράγοντες αυτούς συγκαταλέγονται:

- Νεφρική δυσλειτουργία
- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Ιστορικό μυοτοξικότητας με άλλο αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτη
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Ηλικία > 70 ετών
- Καταστάσεις στις οποίες μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2)
- Ταυτόχρονη χρήση φιβρατών.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο), η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, αδυναμία ή κράμπες, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό. Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει

να διακόπτεται εάν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία (ακόμη και αν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης είναι <5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο). Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης ομαλοποιηθούν, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ροσουβαστατίνης ή άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενή παρακολούθηση. Η παρακολούθηση ρουτίνας των επιπέδων κρεατινικής κινάσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται. Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από κεντρομελική μυϊκή αδυναμία και αυξημένη κρεατινική κινάση ορού, οι οποίες παραμένουν παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνη.

Σε κλινικές μελέτες δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μυς σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη σε συγχορήγηση με άλλη θεραπεία. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης σε συνδυασμό με παράγωγα ινικού οξέος, συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζιλής, της κυκλοσπορίνης, του νικοτινικού οξέος, των αζολικών αντιμυκητιασικών, των αναστολέων πρωτεάσης και των μακρολιδικών αντιβιοτικών. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν συγχορηγείται με ορισμένους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Συνεπώς, δεν συνιστάται ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος και γεμφιβροζιλής. Το όφελος από τις περαιτέρω μεταβολές των επιπέδων λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του COMPIROS® με φιβράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι των ενδεχόμενων κινδύνων αυτών των συνδυασμών. (Βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

Το COMPIROS® δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με συστηματικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συστηματικού φουσιδικού οξέος θεωρείται αναγκαία, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας. Η θεραπεία με τις στατίνες μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία με συστηματικό φουσιδικό οξύ, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, το ενδεχόμενο συγχορήγησης του COMPIROS® με το φουσιδικό οξύ πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Το COMPIROS® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή προδιαθέτει στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας δευτερογενώς της ραβδομύλωσης (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζων χειρουργική επέμβαση, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινολογικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις).

Ηπατικές επιδράσεις

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, το COMPIROS® θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες οινόπνευματων ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Συνιστάται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν και 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τη ροσουβαστατίνη. Το COMPIROS® θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δόση ροσουβαστατίνης, εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών του ορού υπερβαίνουν το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

Σε ασθενείς με δευτερογενή υπερχοληστερολαιμία οφειλόμενη σε υποθυρεοειδισμό ή νεφρωσικό σύνδρομο, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται η υποκείμενη πάθηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με COMPIROS®.

Διαφορές ανάλογα με την εθνική καταγωγή

Φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής συγκριτικά με τους Καυκάσιους (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Αναστολείς πρωτεάσης

Αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί σε άτομα που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Πρέπει να εξετάζεται το όφελος της μείωσης των λιπιδίων με τη χρήση της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης, αλλά και η πιθανότητα αυξημένων συγκεντρώσεων ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη της θεραπείας και την αύξηση των δόσεων ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς πρωτεάσης δεν συνιστάται, εκτός εάν ρυθμίζεται η δόση της ροσουβαστατίνης. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με ορισμένες στατίνες, ειδικά σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία ότι κάποιος ασθενής παρουσίασε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με τη στατίνη πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες ενδέχεται να είναι μια κατηγορία φαρμάκων που αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και, σε ορισμένους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης διαβήτη, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επίπεδο υπεργλυκαιμίας που απαιτεί τη χορήγηση τυπικής φροντίδας για τον διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση στον αγγειακό κίνδυνο με τις στατίνες και, ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία διακοπής της θεραπείας στατίνης. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής ανάπτυξης (ύψος), του βάρους, του ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος) και των δευτερευόντων χαρακτηριστικών της σεξουαλικής ωρίμανσης μέσω της σταδιοποίησης κατά Tanner σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη, περιορίζεται σε μια χρονική περίοδο διάρκειας δύο ετών. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, τον ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια κλινική μελέτη παιδιών και εφήβων που ελάμβαναν ροσουβαστατίνη για 52 εβδομάδες, οι αυξήσεις της κρεατινικής κίνησης >10 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο και νυκτικά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με αντίστοιχες κλινικές μελέτες σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ)

Η συγχορηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά (παράγωγα κουμαρίνης, ηπαρίνη) δεν συνιστάται και πρέπει γενικά να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση δεν μπορεί να αποφευχθεί, τότε ενδείκνυται η συχνή παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) και πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να είναι σε εγρήγορση για ενδείξεις αιμορραγίας, ειδικά στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται σε περιπτώσεις ασθενών με υπερευαισθησία σε άλλα

αναλγητικά/αντιφλεγμονώδη/αντιρρευματικά φάρμακα ή άλλες αλλεργιογόνες ουσίες (βλ. παράγραφο 4.3). Η στενή ιατρική παρακολούθηση είναι επίσης απαραίτητη σε ασθενείς με προϋπάρχουσες αλλεργίες (π.χ. δερματικές, κνησμός, κνίδωση), άσθμα, πυρετό εκ χόρτου, οίδημα ρινικού βλεννογόνου (ρινικούς πολύποδες) ή χρόνια αναπνευστική νόσο.

Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικού έλκους ή/και γαστρεντερικών αιμορραγιών πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση ΑΣΟ (το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό και αιμορραγία του γαστρικού βλεννογόνου).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περιπτώσεις ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (δεδομένου ότι το ΑΣΟ μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος, βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή δυσλειτουργία στην καρδιαγγειακή κυκλοφορία (π.χ. νεφραγγειακή νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ένδεια όγκου, μείζων χειρουργική επέμβαση, σήψη ή μείζονα αιμορραγικά επεισόδια): το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας ή οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η συγχορήγηση αυτής της δραστικής ουσίας με ουρικοδιουρητικούς παράγοντες όπως η βενζοβρωμαρόνη, η προβενεσίδη, η σουλφινπυραζόνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Το ΑΣΟ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περιπτώσεις πολύ σοβαρής εμμήνου αιμορραγίας.

Προτιμάται διακοπή της χρήσης ΑΣΟ πριν από μια χειρουργική διαδικασία (συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής οδόντων), λόγω του κινδύνου παράτασης του χρόνου ροής ή επιδείνωσης της αιμορραγίας. Η διάρκεια της διακοπής της θεραπείας πρέπει να καθορίζεται κατά περίπτωση, αλλά συνήθως είναι μία εβδομάδα.

Υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στο ΑΣΟ και το σύνδρομο Reye, κατά τη χορήγηση σε παιδιά. Το σύνδρομο Reye είναι μια πολύ σπάνια νόσος, η οποία επηρεάζει τον εγκέφαλο και το ήπαρ, και μπορεί αποβεί θανατηφόρα. Το COMPIROS® δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους με εμπύρετη ασθένεια, εκτός αν αυτό υποδειχθεί ειδικά από ιατρό και μόνο εάν τα υπόλοιπα διαθέσιμα μέτρα είναι αναποτελεσματικά (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή έλλειψη της αφυδρογονάσης της φωσφορικής-6-γλυκόζης: το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση ή αιμολυτική αναιμία. Οι παράγοντες που δύνανται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμόλυσης περιλαμβάνουν την υψηλή δοσολογία, τον πυρετό ή τις οξείες λοιμώξεις.

Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής βλάβης, όταν καταναλώνεται ταυτόχρονα με ΑΣΟ. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους γαστρεντερικής βλάβης και αιμορραγίας κατά την ταυτόχρονη λήψη του συνδυασμού ροσουβαστατίνης και ΑΣΟ με αλκοόλ, ειδικά εάν η κατανάλωση αλκοόλ είναι χρόνια ή βαριά.

Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σχετίζονται με τη ροσουβαστατίνη

Επίδραση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη ροσουβαστατίνη

Αναστολείς μεταφορικής πρωτεΐνης: Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα για ορισμένες μεταφορικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και

του μεταφορέα εκροής BCRP. Η συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

Κυκλοσπορίνη: Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με ροσουβαστατίνη και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλ. Πίνακα 1). 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 πρωτεάσης: Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα της πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Για παράδειγμα, σε μια φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης / 100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές σχετίστηκε με μια κατά προσέγγιση τριπλάσια και επταπλάσια αύξηση στην AUC και την C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης μπορεί να εξεταστεί μετά από προσεκτική εξέταση της προσαρμογής της δόσης της ροσουβαστατίνης με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

Γεμφιβροζίλη και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα: Η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη επέφερε διπλασιασμό της C_{max} και της AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης, δεν αναμένονται σχετικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη φαινοφιβράτη, εντούτοις μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιβράτη, άλλες φιβράτες και υπολιπιδαιμικές δόσεις (> ή ίσες με 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, πιθανώς γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται και ως μονοθεραπεία.

Εξετιμίμπη: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης 10 mg και εξετιμίμπης 10 mg οδήγησε σε αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,2 φορές σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (Πίνακας 1). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα σε COMPIROS® και εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Ερυθρομυκίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μείωση κατά 20% της AUC και κατά 30% της C_{max} της ροσουβαστατίνης. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κινητικότητας του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη. *Ένζυμα του κυτοχρώματος P450:* Τα αποτελέσματα *in vitro* και *in vivo* μελετών δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη είναι ανεπαρκές υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Συνεπώς, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να προέρχονται από τον μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

Αλληλεπιδράσεις για τις οποίες απαιτούνται προσαρμογές 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 στη ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να προσαρμόζονται οι δόσεις της ροσουβαστατίνης. Ξεκινήστε με 5 mg ροσουβαστατίνη μία φορά την ημέρα, εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου διπλάσια ή μεγαλύτερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να ρυθμιστεί έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην υπερβαίνει τα 40 mg ημερήσιας δόσης της ροσουβαστατίνης χωρίς αλληλεπίδραση φαρμάκων, για παράδειγμα μια δόση 20 mg ροσουβαστατίνης με γεμιφιβροζίλη (1,9 φορές αύξηση) και μια δόση 10 mg ροσουβαστατίνης με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (3,1 φορές αύξηση).

Πίνακας 1. Επιδράσεις συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC κατά φθίνουσα σειρά μεγέθους) βάσει δημοσιευμένων κλινικών μελετών		
Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντων φαρμάκων	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 ↑
Ρεγοραφενίμπη 160 mg, OD, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	3.8- φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1 φορές ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	2.7-φορές ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg/ παριταπρεβίρη 150 mg/ Ριτοναβίρη 100 mg OD/ ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	2.6-φορές ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ελμπασβίρη 50 mg OD, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2.3-φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/ πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημέρες	2.2-φορές ↑
Σιμπρεβίρη 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 ως δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 75 mg στις 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2 φορές ↑
Γεμιφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,6 φορές ↑
Δαρουναβίρη 600 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5 φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑
Δρονεδαρόνη 400 mg BID	Μη διαθέσιμο	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑**
Εζετιμίμπη 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 OD, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Σιλυμαρίνη 140 mg TID, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔
Φαινοβιτράτη 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% ↓

* Τα δεδομένα που παρουσιάζονται ως μεταβολή κατά χ-φορές αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της μονοθεραπείας ροσουβαστατίνης. Τα δεδομένα που

παρουσιάζονται ως ποσοστιαία μεταβολή αντιπροσωπεύουν την επί της εκατό (%) διαφορά σε σχέση με τη μονοθεραπεία ροσουβαστατίνης.

Η αύξηση σημειώνεται με το σύμβολο «↑», η καμία μεταβολή ως «↔» και η μείωση ως «↓».

** Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες αλληλεπιδράσεων σε διαφορετικές δόσεις ροσουβαστατίνης, ωστόσο ο πίνακας παρουσιάζει τις πιο σημαντικές αναλογίες.

OD = άπαξ ημερησίως, BID = δις ημερησίως, TID = τρεις φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως.

Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη ή η ρύθμιση σε μεγαλύτερες δόσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά) μπορεί να επιφέρει αύξηση στις τιμές του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR). Η διακοπή της ροσουβαστατίνης ή η ρύθμιση σε μικρότερες δόσεις μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών INR. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η ενδεδειγμένη παρακολούθηση των τιμών INR.

Από του στόματος αντισυλληπτική θεραπεία / θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT):

Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ενός από του στόματος αντισυλληπτικού επέφερε αύξηση της AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και της νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αυτά τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα όταν επιλέγεται η δοσολογία των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και, συνεπώς, μια παρόμοια επίδραση δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εντούτοις, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές μελέτες και έγινε καλά ανεκτός.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Φουσιδικό οξύ: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ροσουβαστατίνη και φουσιδικό οξύ. Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ενδέχεται να αυξηθεί από την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε πρόκειται για φαρμακοδυναμική είτε για φαρμακοκινητική, είτε και τα δύο) δεν είναι ακόμη γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν τον συνδυασμό. Εάν η χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

Σχετίζονται με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η χρήση διαφόρων αναστολέων συσσώρευσης αιμοπεταλίων, δηλ. ΑΣΟ, ΜΣΑΦ, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, τιροφιμπάνη, επτιφιβατίδη, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως επίσης και ο συνδυασμός τους με ηπαρίνη και τα παράγωγά της (ιρουδίνη, φονταπαρινόξη), από στόματος αντιπηκτικά και θρομβολυτικά. Οι κλινικές και βιολογικές παράμετροι της αιμόστασης πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θρομβολυτική θεραπεία.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιούμενη σε δόσεις > 15 mg/εβδομάδα): ο φαρμακευτικός συνδυασμός μεθοτρεξάτης και ΑΣΟ αυξάνει την αιματολογική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης, λόγω της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης της μεθοτρεξάτης από το ΑΣΟ. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση της μεθοτρεξάτης με COMPIROS® αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Ουρικοδιουρητικοί παράγοντες (βενζοβρωμαρόνη, προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη): μειωμένη δράση

της έκκρισης ουρικού οξέος εξαιτίας του ανταγωνισμού της απέκκρισης ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάκια.
Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του COMPIROS® με ουρικοδιουρητικούς παράγοντες δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Βαλπροϊκό οξύ: αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω εκτόπισης από τις θέσεις δέσμευσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος από τα σαλικυλικά.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI): αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας λόγω συνεργιστικών επιδράσεων.

Διγοξίνη: αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Αντιδιαβητικά: αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμικής δράσης.

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διουρητικά: κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της μειωμένης σπειραματικής διήθησης από τη μείωση της σύνθεσης προσταγλανδινών στους νεφρούς. Ενυδάτωση του ασθενούς και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας. Μπορεί να προκληθεί μειωμένη δράση από τους ανταγωνιστές αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη και κανρενοϊκό κάλιο) ή τα διουρητικά της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδη).

Συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή: ταυτόχρονη χορήγηση στεροειδών (με εξαίρεση την υδροκορτιζόνη που χρησιμοποιείται ως θεραπεία υποκατάστασης στη νόσο Addison): αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μεθοτρεξάτη χρησιμοποιούμενη σε δόσεις μικρότερες από 15 mg/εβδομάδα: ο φαρμακευτικός συνδυασμός μεθοτρεξάτης και ΑΣΟ αυξάνει την αιματολογική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης, λόγω της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης της μεθοτρεξάτης από το ΑΣΟ. Πρέπει να πραγματοποιούνται εβδομαδιαίες αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων χορήγησης του συνδυασμού. Αυξημένη παρακολούθηση σε περίπτωση ακόμα και ήπιας ανεπάρκειας της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και στους ηλικιωμένους.

Ηπαρίνη χρησιμοποιούμενη σε θεραπευτική δοσολογία ή σε ηλικιωμένους ασθενείς: όταν το ΑΣΟ συγχρηγείται με ηπαρίνη σε θεραπευτική δοσολογία ή σε ηλικιωμένους ασθενείς, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Απαιτείται στενή παρακολούθηση του INR, του aPTT ή/και του χρόνου ροής σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης και των δύο φαρμάκων.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Άλλα αντιπηκτικά (παράγωγα κουμαρίνης, ηπαρίνη σε προφυλακτική δοσολογία), άλλοι αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων και άλλα θρομβολυτικά: αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

NSAID: αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας και βλάβης στο γαστρεντερικό βλεννογόνο, καθώς και αύξηση της παράτασης του χρόνου ροής.

Αντιόξινα: τα αντιόξινα μπορούν να αυξήσουν τη νεφρική απέκκριση του ΑΣΟ μέσω της αλκαλοποίησης των ούρων.

Αλκοόλ: πρόσθετη βλάβη στο γαστρεντερικό βλεννογόνο και αύξηση της παράτασης του χρόνου ροής.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη ενδέχεται να αναστέλλει τη δράση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι αβεβαιότητες που σχετίζονται με την παρεκβολή των *ex vivo* δεδομένων στην κλινική πράξη,

καταδεικνύουν ότι δεν δύναται να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την τακτική χρήση ιβουπροφαίνης. Καμία κλινικά σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή με την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το COMPIROS[®] αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία. (Βλ. παράγραφο 4.3)

Κύηση

Ροσουβαστατίνη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Δεδομένου ότι η χοληστερόλη και άλλα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο ενδεχόμενος κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής κατά την κύηση υπερσχύει του οφέλους της θεραπείας. Μελέτες σε πειραματόζωα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις αναπαραγωγικής τοξικότητας για τη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το προϊόν αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η ασφάλεια του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για χρήση κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης κύησης δεν έχει καθοριστεί. Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στην κύηση ή/και στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου αποβολής, καρδιακών δυσπλασιών και γαστροσχισσης μετά τη χρήση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών σε πρώιμο στάδιο της κύησης.

Η προηγούμενη εμπειρία από τη χρήση ΑΣΟ σε έγκυες γυναίκες, με ημερήσιες δόσεις από 50 έως 150 mg κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου, δεν έχει δείξει καμία ένδειξη τοκόλυσης, αυξημένης τάσης αιμορραγίας ή πρόωρης σύγκλεισης του βοτάλειου πόρου.

Σε ζωικές μελέτες έχει παρατηρηθεί αναπαραγωγική τοξικότητα με υψηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Η χορήγηση του COMPIROS[®] αντενδείκνυται κατά τον θηλασμό.

Στους αρουραίους η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε σχέση με την απέκκριση στο μητρικό γάλα σε ανθρώπους. (Βλ. παράγραφο 4.3).

Μικρές ποσότητες ακετυλοσαλικυλικού οξέος και των προϊόντων αποδόμησής του επίσης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το COMPIROS[®] μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της ροσουβαστατίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, βάσει των φαρμακοδυναμικών της ιδιοτήτων, η ροσουβαστατίνη είναι απίθανο να επηρεάζει αυτή την ικανότητα. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει μικρή ή μηδενική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα (SOC). Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε κάθε κατηγορία / οργανικό σύστημα ταξινομείται ως εξής:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($> 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

MedDRA Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα	
		Ροσουβαστατίνη	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμορραγία, όπως ρινορραγία, αιμορραγία ούλων, εκχύμωση ή συρογεννητική αιμορραγία με πιθανή παράταση του χρόνου πήξης (βλ. παράγραφο 4.4)		Συχνές
	Ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιματουρία		Όχι συχνές
	Σοβαρή αιμορραγία, όπως εγκεφαλική αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά σε ασθενείς με μη ρυθμισμένη υψηλή αρτηριακή πίεση ή/και συγχορηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά		Σπάνιες
	Θρομβοκυτταροπενία	Σπάνιες	-
	Αιμόλυση και αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με σοβαρή έλλειψη της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής-γλυκόζης		Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος, της αναπνευστικής οδού, του γαστρεντερικού σωλήνα και του καρδιαγγειακού συστήματος, ειδικά σε ασθενείς με άσθμα. Τα πιθανά συμπτώματα είναι: μειωμένη αρτηριακή πίεση, επεισόδια δύσπνοιας, ρινίτιδα, ρινική συμφόρηση, αναφυλακτική καταπληξία ή οίδημα Quincke.	-	Σπάνιες
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος	Σπάνιες	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της	Υπογλυκαιμία	-	Πολύ σπάνιες
	Μειωμένη απέκκριση ουρικού		Πολύ σπάνιες

θρέψης	οξέος, η οποία προκαλεί επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας σε επιρρεπείς ασθενείς		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σακχαρώδης διαβήτης ¹	Συχνές	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Μη γνωστές	-
	Διανοητική σύγχυση	-	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, Ζάλη	Συχνές	Σπάνιες
	Μείωση της ικανότητας επούλωσης		Σπάνιες
	Πολυνευροπάθεια, απώλεια μνήμης	Πολύ σπάνιες	-
	Περιφερική νευροπάθεια. Διαταραχές ύπνου (αϋπνία, εφιάλτες)	Μη γνωστές	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	-	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας, δύσπνοια	Μη γνωστές	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Καύσος	-	Συχνές
	Έμετος		Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές	Συχνές
	Μικροσκοπική απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα (μικροαιμορραγία)		Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Συχνές	-
	Παγκρεατίτιδα	Σπάνιες	-
	Διάρροια	Μη γνωστές	Συχνές
	Γαστρεντερικά έλκη, τα οποία μπορούν σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσουν διάτρηση		Όχι συχνές
	Γαστρεντερική αιμορραγία. Αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου, η οποία οφείλεται σε λανθάνουσα απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα, μπορεί να εκδηλωθεί μετά από μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg		Όχι συχνές
Γαστρεντερική φλεγμονή		Όχι συχνές	
Διαταραχές του ήπατος και των	Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνιες	-
	Ίκτερος	Πολύ σπάνιες	-

χοληφόρων	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Σπάνιες	-
	Αυξημένες τιμές παραμέτρων ηπατικής λειτουργίας		Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικές αντιδράσεις		Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	-
	Κνησμός	Όχι συχνές	-
	Κνίδωση	Όχι συχνές	-
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	Μη γνωστές	-
	Πολύμορφο ερύθημα		Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	Συχνές	-
	Μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας), ραβδομύλυση, σύνδρομο τύπου λύκου, ρήξη μυός	Σπάνιες	-
	Αρθραλγία	Πολύ σπάνιες	-
	Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια	Μη γνωστές	-
	Διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης	Μη γνωστές	-
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια	-	Πολύ σπάνιες
	Αιματουρία	Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Γυναικομαστία	Πολύ σπάνιες	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	-
	Οίδημα	Μη γνωστές	-

¹ Η συχνότητα εξαρτάται από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας 2: 5,6 mmol/L, ΔΜΣ >30 kg/m², αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ιστορικό υπέρτασης).

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, η οποία ανιχνεύεται με χρήση βιοχημικών ταινιών (dipstick) και είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Οι μεταβολές της πρωτεϊνουρίας από μηδέν ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο, κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 ή 20 mg ήταν <1% και περίπου 3% με 40 mg. Μια μικρή αύξηση από μηδέν ή ίχνη σε + παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία ελαττώνεται ή εξαφανίζεται αυτόματα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Η ανασκόπηση των δεδομένων κλινικών δοκιμών και η εμπειρία από την κυκλοφορία του προϊόντος μέχρι σήμερα δεν υποδηλώνουν ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της πρωτεϊνουρίας και της οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί αιματουρία και τα δεδομένα

από κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης είναι μικρή.

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

Δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα κρεατινικής κινάσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Στην πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης είναι αυξημένα (>5x φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο), 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 παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στις τρανσαμινάσες. Στην πλειοψηφία τους τα περιστατικά αυτά ήταν ήπια, ασυμπτωματικά και παροδικά.

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Ροσουβαστατίνη

Μέχρι σήμερα, η εμπειρία από την υπερδοσολογία ροσουβαστατίνης είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την περίπτωση υπερδοσολογίας. Ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει

συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία, ανάλογα με τις απαιτήσεις. Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης. Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να έχει κάποιο όφελος.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η υπερδοσολογία θεωρείται απίθανη εξαιτίας της μικρής ποσότητας ΑΣΟ στο COMPIROS®. Ωστόσο, η δηλητηρίαση (ακούσια υπερδοσολογία) σε παιδιά πολύ μικρής ηλικίας ή η θεραπευτική υπερδοσολογία στους ηλικιωμένους μπορεί να εκδηλωθεί ως εξής: Τα ακόλουθα συμπτώματα σχετίζονται με μέτρια δηλητηρίαση: ζάλη, κεφαλαλγία, εμβοές, σύγχυση και γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και γαστρικό άλγος).

Σε περίπτωση σοβαρής δηλητηρίασης παρουσιάζονται σοβαρές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο αρχικός υπεραερισμός οδηγεί σε αναπνευστική αλκάλωση. Στη συνέχεια παρουσιάζεται αναπνευστική οξέωση ως αποτέλεσμα της κατασταλτικής δράσης στο αναπνευστικό κέντρο. Μεταβολική οξέωση εκδηλώνεται επίσης εξαιτίας της παρουσίας σαλικυλικών. Δεδομένου ότι τα παιδιά, τα νεογνά και τα νήπια εξετάζονται συχνά σε προχωρημένο στάδιο δηλητηρίασης, οι περιπτώσεις αυτές έχουν συνήθως φτάσει στο στάδιο της οξέωσης.

Μπορούν επίσης να παρουσιαστούν τα ακόλουθα: υπερθερμία και εφίδρωση, η οποία οδηγεί σε αφυδάτωση, ανησυχία, σπασμοί, παραισθήσεις και υπογλυκαιμία. Η καταστολή του νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, καρδιαγγειακή κατέρρευση και αναπνευστική παύση. Η θανάσιμη δόση του ΑΣΟ είναι 25-30 γραμμάρια. Οι συγκεντρώσεις σαλικυλικών στο πλάσμα άνω των 300 mg/l (1,67 mmol/l) υποδηλώνουν δηλητηρίαση.

Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με το COMPIROS® πρέπει να σταματά και ο ασθενής να λαμβάνει υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

Σε περίπτωση κατάποσης τοξικής δόσης, απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο. Σε περιπτώσεις μέτριας δηλητηρίασης μπορεί να επιχειρηθεί πρόκληση εμέτου. Εάν αυτό αποτύχει, τότε ενδείκνυται πλύση στομάχου. Στη συνέχεια χορηγείται ενεργός άνθρακας (προσροφητικό) και θειικό νάτριο (καθαρτικό). Ενδείκνυται αλκαλοποίηση των ούρων (250 mmol NaHCO₃ για 3 ώρες) με ταυτόχρονη παρακολούθηση του pH των ούρων. Η αιμοκάθαρση είναι η προτιμώμενη θεραπεία για τη σοβαρή δηλητηρίαση.

Πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της HMG CoA αναγωγής, λοιποί συνδυασμοί, κωδικός ATC: C10BX05.

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, η οποία είναι το ένζυμο που ρυθμίζει την ταχύτητα μετατροπής του 3-υδροξυ-3 μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, μια πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης. Η κύρια περιοχή δράσης της 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.

Η ροσουβαστατίνη ελαττώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης, μειώνει την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), τη μη HDL-C, την VLDL-C, την VLDL-TG και αυξάνει την απολιποπρωτεΐνη Α-I (ApoA-I). Η

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

Η θεραπευτική δράση επιτυγχάνεται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης απόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη απόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται από εκεί και έπειτα.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει μη αναστρέψιμα τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτή η επίδραση στα αιμοπετάλια οφείλεται στην ακετυλίωση της κυκλοοξυγενάσης. Αυτό αναστέλλει μη αναστρέψιμα τη σύνθεση της θρομβοξάνης A₂ (μια προσταγλανδίνη που προάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και έχει αγγειοσυσπαστική δράση) στα αιμοπετάλια. Η επίδραση αυτή είναι μόνιμη και συνήθως διαρκεί για ολόκληρη τη διάρκεια ζωής 8 ημερών του αιμοπεταλίου.

Παραδόξως, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει επίσης τη σύνθεση της προστακυκλίνης (μια προσταγλανδίνη που αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, αλλά με αγγειοδιασταλτική δράση) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων. Η επίδραση αυτή είναι προσωρινή.

Από τη στιγμή που το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αποβάλλεται από το αίμα, τα εμπύρηννα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν ξανά την προστακυκλίνη.

Ως αποτέλεσμα, μια εφάπαξ χαμηλή ημερήσια δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (< 100 mg/ημέρα) επιφέρει την αναστολή της θρομβοξάνης A₂ στα αιμοπετάλια, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά η σύνθεση προστακυκλίνης.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το COMPIROS® σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση, κατανομή

Ροσουβαστατίνη

Τα μέγιστα επίπεδα της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά τη χορήγηση από στόματος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 20%. Η ροσουβαστατίνη συγκεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, δηλαδή στην κύρια περιοχή σύνθεσης της χοληστερόλης και αποβολής της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της ροσουβαστατίνης είναι περίπου 134 l. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Η διάθεση των αναστολέων της αναγωγάσης HMG-CoA, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις μεταφορικές πρωτεΐνες OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) ή/και ABCG2 (BCRP), υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Οι μεμονωμένοι πολυμορφισμοί SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC), σε σύγκριση με τους γονοτύπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Αυτή η διαδικασία προσδιορισμού γονοτύπου δεν είναι καθιερωμένη στην κλινική πράξη, αλλά για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν τους συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Μετά από του στόματος χορήγηση, το ΑΣΟ απορροφάται ταχέως στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 0,5-2 ώρες. Ωστόσο, ένα σημαντικό μέρος της δόσης υδρολύεται στο γαστρικό τοίχωμα κατά τη διάρκεια της απορρόφησης. Η απορρόφηση του ΑΣΟ είναι γενικά ταχεία και πλήρους ακολούθως της από του στόματος

χορήγησης. Η τροφή μειώνει τον ρυθμό, αλλά όχι τον βαθμό, της απορρόφησης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Ο όγκος κατανομής του ΑΣΟ είναι περίπου 0,20 l/kg σωματικού βάρους. Το πρώτο προϊόν μετατροπής που σχηματίζεται από το ΑΣΟ -σαλικυλικό οξύ με αποτελεσματική αντιφλεγμονώδη δράση- δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη, σε επίπεδο 90%.

Το σαλικυλικό οξύ διαχέεται αργά στους αρθρικούς υμένες και το αρθρικό υγρό. Διεισδύει στον πλακούντα και περνά στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός, αποβολή

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη υφίσταται περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων, υποδηλώνουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι φτωχό υπόστρωμα του μεταβολισμού που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κύριο εμπλεκόμενο ισοένζυμο, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονταν σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που ταυτοποιήθηκαν είναι ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστήσιμος από την ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστηριότητας της κυκλοφορούσας στο αίμα HMG CoA αναγωγάσης. Περίπου 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από προσροφημένη και μη προσροφημένη δραστηκή ουσία) και το υπόλοιπο ποσοστό αποβάλλεται στα ούρα. Ποσοστό περίπου 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Η ημιπερίοδος απομάκρυνσης της ροσουβαστατίνης από το πλάσμα είναι 20 ώρες. Η ημιπερίοδος απομάκρυνσης δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η μέση γεωμετρική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η πρόσληψη της ροσουβαστατίνης από το ήπαρ εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της ροσουβαστατίνης.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Το ΑΣΟ μετατρέπεται κυρίως σε σαλικυλικό οξύ μέσω υδρόλυσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ΑΣΟ είναι σύντομος, περίπου 15-20 λεπτά.

Το σαλικυλικό οξύ μετατρέπεται στη συνέχεια σε συζευγμένα προϊόντα γλυκίνης-οξέος και γλυκουρονικού οξέος, καθώς και ίχνη γεντισικού οξέος. Σε υψηλότερες θεραπευτικές δόσεις, έχει ήδη σημειωθεί υπέρβαση της ικανότητας μετατροπής του σαλικυλικού οξέος και η φαρμακοκινητική είναι μη γραμμική. Αυτό οδηγεί σε παράταση της διαφαινόμενης ημιπεριόδου απομάκρυνσης του σαλικυλικού οξέος από λίγες ώρες σε περίπου 24 ώρες.

Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω των νεφρών.

Η σωληναριακή απορρόφηση του σαλικυλικού οξέος εξαρτάται από το pH. Μέσω της αλκαλοποίησης των ούρων, το ποσοστό του αμετάβλητου σαλικυλικού οξέος στην απέκκριση αυξάνεται από περίπου 10% σε περίπου 80%.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

Ειδικοί πληθυσμοί:

Ηλικία και φύλο

Δεν παρουσιάστηκε κλινικά σχετιζόμενη επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με αυτή των ενήλικων εθελοντών.

Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν σχεδόν διπλασιασμό της μέσης AUC και της C_{max} στους

Ασιάτες (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιππινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ασιάτες – Ινδοί παρουσιάζουν περίπου 1,3 φορές αύξηση στη μέση AUC και C_{max} . Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκασίων και Μαύρης Φυλής.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη με συμμετέχοντες που είχαν νεφρική δυσλειτουργία διαφορετικής βαρύτητας, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της ροσουβαστατίνης ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CK < 30 \text{ ml/min}$) είχαν τριπλάσια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος και εννεαπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ήταν περίπου 50% υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές των υγιών εθελοντών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη με συμμετέχοντες που είχαν ηπατική δυσλειτουργία διαφορετικής βαρύτητας, δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Εντούτοις, δύο περιστατικά με βαθμολογία Child-Pugh 8 και 9 παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερους βαθμούς Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε συμμετέχοντες με βαθμολογίες Child-Pugh άνω του 9.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ροσουβαστατίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Δεν έχουν αξιολογηθεί ειδικές εξετάσεις για την επίδραση στο hERG. Ακολουθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές ηπατικές μεταβολές που οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης σε ποντίκια, 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 δόσεις. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένο αριθμό νεογνών στη γέννα, βάρος νεογνών και επιβίωση των νεογνών, σε τοξικές δόσεις στη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές πολλαπλάσια των θεραπευτικών επιπέδων έκθεσης.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας του ακετυλοσαλικυλικού οξέος είναι καλά τεκμηριωμένο. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, τα σαλικυλικά δεν έχουν δείξει άλλη οργανική βλάβη πέραν της νεφρικής. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει εξεταστεί εκτεταμένα για πιθανές μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες επιδράσεις. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί σχετικές ενδείξεις πιθανών μεταλλαξιογόνων ή καρκινογόνων επιδράσεων.

Έχει αναφερθεί ότι τα σαλικυλικά έχουν τερατογόνες επιδράσεις σε διάφορα είδη ζώων (όπως οι καρδιακές και σκελετικές δυσμορφίες, η γαστροσχισση). Σε νεογνά που έχουν εκτεθεί κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν περιγραφεί διαταραχές στην εμφύτευση, εμβρυοτοξικές επιδράσεις και διαταραχές της μαθησιακής ικανότητας.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ροσουβαστατίνη:

Πυρήνας δισκίου
Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Οξείδιο του μαγνησίου, βαρύ
Κροσποβιδόνη (Τύπου Α)
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Σύστημα επικάλυψης με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Τάλκης
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Λεκιθίνη (σόγια)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Κόμμι ξανθάνης
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Δισκίο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άμυλο αραβοσίτου
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καμακίου:

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Ινδιγοτίνη (E 132)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Μαύρη μελάνη:

Shellac
Προπυλενογλυκόλη
Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε κάτω από τους 30°C.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες πολυαμιδίου/αλουμινίου/πολυβινυλοχλωριδίου (επικολητό) και φύλλο αλουμινίου: 28, 30, 56, 90 καψάκια, σε κουτί.

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 σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

WIN MEDICA A.E.

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής οδού 33-35
15238, Χαλάνδρι, Αττική
Ελλάδα

8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>