

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ROSU-ASA 5 mg/100 mg, καψάκιο, σκληρό
ROSU-ASA 10 mg/100 mg, καψάκιο, σκληρό
ROSU-ASA 20 mg/100 mg, καψάκιο, σκληρό

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

5 mg/100 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
10 mg/100 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
20 mg/100 mg: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο 5 mg/100 mg περιέχει 25,92 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλ. παράγραφο 4.4.
Κάθε σκληρό καψάκιο 10 mg/100 mg περιέχει 51,84 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλ. παράγραφο 4.4.
Κάθε σκληρό καψάκιο 20 mg/100 mg περιέχει 103,68 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

5 mg/100 mg: σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 2, με λευκό αδιαφανές σώμα και σκούρο πράσινο αδιαφανές κάλυμμα. Κάθε καψάκιο περιέχει ένα λευκό ή σχεδόν λευκό, αμφίκυρτο, ωοειδές μη επικαλυμμένο δισκίο ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, καφέ, αμφίκυρτο, στρογγυλό δισκίο ροσουβαστατίνης 5 mg.

10 mg/100 mg: σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 1, με λευκό αδιαφανές σώμα με μαύρη εκτύπωση «ASA 100» και ανοιχτό πράσινο αδιαφανές κάλυμμα με μαύρη εκτύπωση «RSV 10». Κάθε καψάκιο περιέχει ένα λευκό ή σχεδόν λευκό, αμφίκυρτο, ωοειδές μη επικαλυμμένο δισκίο ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, καφέ, αμφίκυρτο, στρογγυλό δισκίο ροσουβαστατίνης 10 mg.

20 mg/100 mg: σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 0, με λευκό αδιαφανές σώμα με μαύρη εκτύπωση «ASA 100» και πράσινο αδιαφανές κάλυμμα με μαύρη εκτύπωση «RSV 20». Κάθε καψάκιο περιέχει ένα λευκό ή σχεδόν λευκό, αμφίκυρτο, ωοειδές μη επικαλυμμένο δισκίο ακετυλοσαλικυλικού οξέος και δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, καφέ, αμφίκυρτα, στρογγυλά δισκία ροσουβαστατίνης 10 mg.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ROSU-ASA ενδείκνυται για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ως

θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς που ελέγχονται επαρκώς με τα μεμονωμένα συστατικά όταν συγχωρηγούνται σε ισοδύναμες θεραπευτικές δόσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του ROSU-ASA είναι ένα καψάκιο ημερησίως.

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία.

Πριν από τη μετάβαση σε ROSU-ASA οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με σταθερές δόσεις των μεμονωμένων συστατικών λαμβανόμενα την ίδια στιγμή. Η δόση του ROSU-ASA θα πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των μεμονωμένων συστατικών του συνδυασμού κατά τη στιγμή της μετάβασης.

Εάν απαιτείται η αλλαγή της δοσολογίας σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες του σταθερού συνδυασμού για οποιονδήποτε λόγο (π.χ. νεοδιαγνωσθείσα συναφής ασθένεια, μεταβολή της κατάστασης του ασθενούς ή λόγω αλληλεπίδρασης φαρμάκων), τα μεμονωμένα συστατικά θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν εκ νέου προκειμένου να καθοριστεί η δοσολογία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Η χρήση του ROSU-ASA σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις. (Βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Η χρήση του ROSU-ASA σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις.

Δεν σημειώθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία 7 ή μικρότερη στην κλίμακα Child-Pugh. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε άτομα με βαθμολογίες 8 και 9 στην κλίμακα Child-Pugh (βλ. παράγραφο 5.2). Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολογία άνω του 9 στην κλίμακα Child-Pugh. Το ROSU-ASA αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Εθνοτικές διαφορές

Αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί σε Ασιάτες (βλ. παράγραφο 5.2).

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Ειδικοί τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν τέτοιους ειδικούς τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

Συγχωρηγούμενη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) αυξάνεται όταν η ροσουβαστατίνη συγχωρηγείται 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 πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων

συνδυασμών ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη, ή/και τιπραναβίρη· βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Όποτε είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών φαρμακευτικών φαρμάκων, και, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Σε καταστάσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με τη ροσουβαστατίνη είναι αναπόφευκτη, το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και οι δοσολογικές προσαρμογές της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι υψηλότερες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος περιορίζουν τη θετική επίδραση της ροσουβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η λήψη πρόσθετων δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα 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 έχουν τεκμηριωθεί. Ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το ROSU-ASA μπορεί να ληφθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας και θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται με άφθονο υγρό και δεν θα πρέπει να μασώνται.

4.3 Αντενδείξεις

Σε σχέση με το συστατικό ροσουβαστατίνη:

- Ενεργός ηπατική νόσος συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων, εμμενουσών αυξήσεων των τρανσαμινασών στον ορό και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών στον ορό που υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
- Μυοπάθεια.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη.
- Κύηση και γαλουχία, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.
- Υπερευαισθησία στη ροσουβαστατίνη.

Σε σχέση με το συστατικό ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

- Υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Υπερευαισθησία σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): ασθενείς με άσθμα, ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες: ασθενείς με προϋπάρχουσα μαστοκυττάρωση, στους οποίους η χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να επάγει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων της κυκλοφορικής καταπληξίας με έξαψη, της υπότασης, της ταχυκαρδίας και του εμέτου).
- Ενεργός νόσος ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους ή/και γαστρικής/εντερικής αιμορραγίας, ή άλλων ειδών αιμορραγίας, όπως αγγειοεγκεφαλικές αιμορραγίες.
- αιμορραγική διάθεση, διαταραχές πήξης, όπως αιμοφιλία και θρομβοπενία.
- σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.
- σοβαρή μη αντισταθμιζόμενη 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).

Σε σχέση με το ROSU-ASA:

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

Το ROSU-ASA περιέχει έλαιο σόγιας.

Αν είστε αλλεργικός στο φιστίκι ή στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ροσουβαστατίνη

Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και που είναι κυρίως σολιγναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδίως 40 mg, όπου ήταν παροδική ή διαλείπουσα στις περισσότερες περιπτώσεις. Η πρωτεϊνουρία δεν φάνηκε να προμηνέει οξεία ή επιδεινούμενη νεφρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Το ποσοστό αναφοράς για σοβαρά νεφρικά συμβάματα είναι υψηλότερο στη δόση των 40 mg.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και, σπάνια, ραβδομύωση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις ραβδομύωσης έχουν αναφερθεί με τη χρήση εξετιμίμπης σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.5) και η συνδυασμένη χρήση του θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Μέτρηση της κρεατινικής κινάσης

Η κρεατινική κινάση (CK) δεν θα πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK η οποία μπορεί να επηρεάσει την ερμηνεία του αποτελέσματος. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (> 5xULN) θα πρέπει να διενεργηθεί επιβεβαιωτικός έλεγχος εντός 5 - 7 ημερών. Εάν ο επαναληπτικός έλεγχος επιβεβαιώσει τιμή της CK κατά την έναρξη > 5xULN, δεν θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία.

Πριν από τη θεραπεία

Το ROSU-ASA, όπως και με άλλα προϊόντα που περιέχουν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια/ραβδομύωση λόγω του συστατικού ροσουβαστατίνη. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

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

Σε τέτοιους ασθενείς, η αναλογία κινδύνου/οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (> 5xULN), η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητο μυϊκό πόνο, αδυναμία ή κράμπες, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από κακουχία ή πυρετό. Τα επίπεδα της CK θα πρέπει να μετρώνται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5xULN) ή εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία (ακόμη και αν τα επίπεδα της CK είναι < 5xULN). Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να επανεξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ροβουστατίνης ή ενός εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Μέτρηση των επιπέδων της CK ως εξέταση ρουτίνας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται. Πολύ

σπάνια έχει αναφερθεί ανοσοδιαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η ανοσοδιαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης στον ορό, καταστάσεις που εμμένουν ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν δόση ροσουβαστατίνης και ταυτόχρονη θεραπεία δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μύες. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, μαζί με παράγωγα ινικού οξέος συμπεριλαμβανομένων της γεμφιβροζιλής, της κυκλοσπορίνης, του νικοτινικού οξέος, των αντιμυκητιασικών αζολών, των αναστολέων πρωτεάσης και των μακρολιδικών αντιβιοτικών. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Συνεπώς, ο συνδυασμός των ροσουβαστατίνης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος και γεμφιβροζιλής δεν συνιστάται. Το όφελος από περαιτέρω μεταβολές των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του ROSU-ASA με φιβράτες ή νιασίνη θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των δυνητικών κινδύνων από αυτούς τους συνδυασμούς. (Βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

Το ROSU-ASA δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστημικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακοπεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Υπήρξαν αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή αμέσως εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας. Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, στις οποίες απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για συγχωρήγηση του ROSU-ASA με φουσιδικό οξύ θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Το ROSU-ASA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε κανέναν ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή προδιαθέτει σε εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας ως επακόλουθο ραβδομύωσης (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζων χειρουργική επέμβαση, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινολογικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή μη ελεγχόμενοι επιληπτικοί σπασμοί).

Επιδράσεις στο ήπαρ

Όπως και με άλλα προϊόντα που περιέχουν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, το ROSU-ASA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικά μεγάλες ποσότητες αλκοόλ ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Συνιστάται να γίνονται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πριν από, και 3 μήνες μετά, την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η χορήγηση του ROSU-ASA θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση της ροσουβαστατίνης να μειώνεται εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών στον ορό είναι μεγαλύτερο από το τριπλάσιο του ULN.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό ή νεφρωσικό σύνδρομο, η υποκείμενη νόσος θα πρέπει να θεραπεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ROSU-ASA.

Εθνοτικές διαφορές

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

Αναστολείς πρωτεάσης

Αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί σε άτομα που λάμβαναν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος από τη μείωση των λιπιδίων με τη χρήση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης όσο και το ενδεχόμενο αύξησης των συγκεντρώσεων της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και την ανοδική τιτλοποίηση της δόσης της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς πρωτεάσης δεν συνιστάται, εκτός εάν προσαρμόζεται η δόση της ροσουβαστατίνης. (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδίως με 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 ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η κανονική αγωγή για διαβήτη είναι κατάλληλη. Ωστόσο, αυτός ο κίνδυνος αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με στατίνες και επομένως δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στη μελέτη JUPITER, η αναφερόμενη συνολική συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη ήταν 2,8% στη ροσουβαστατίνη και 2,3% στο εικονικό φάρμακο, κυρίως σε ασθενείς με τιμές γλυκόζης νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής ανάπτυξης (ύψος), του βάρους, του ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος), και δευτερευόντων χαρακτηριστικών σεξουαλικής ωρίμανσης με σταδιοποίηση κατά Tanner σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη περιορίζεται σε περίοδο δύο ετών. Μετά από δύο έτη θεραπείας της μελέτης, δεν ανιχνεύθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, τον ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 5.1). Σε μια κλινική δοκιμή παιδιών και εφήβων που έλαβαν ροσουβαστατίνη για 52 εβδομάδες, αυξήσεις της CK > 10xULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν συχνότερα σε σύγκριση με τις παρατηρήσεις σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά (παράγωγα κουμαρίνης, ηπαρίνη) δεν συνιστάται και θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση, ενδείκνυται συχνή παρακολούθηση του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR) και οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να προσέχουν για σημεία αιμορραγίας, ιδίως στη γαστρεντερική οδό.

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλα αναλγητικά/αντιφλεγμονώδη/αντιρευματικά ή άλλες αλλεργιογόνες ουσίες (βλ. παράγραφο 4.3). Η στενή ιατρική παρακολούθηση είναι επίσης απαραίτητη για ασθενείς με προϋπάρχουσες αλλεργίες (π.χ. δερματικές, κνησμό, κνίδωση), άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, διογκωμένο ρινικό βλεννογόνο (ρινικοί πολύποδες) ή χρόνια πνευμονοπάθεια.

Οι ασθενείς με ιστορικό νόσου γαστρεντερικών ελκών ή/και γαστρεντερικές αιμορραγίες θα πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση ASA (η οποία μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του γαστρικού βλεννογόνου

και αιμορραγία).

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (καθώς το ASA μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος, βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή με διαταραχές στην καρδιαγγειακή κυκλοφορία (π.χ. νόσος των νεφρικών αγγείων, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μείωση όγκου, μείζων χειρουργική επέμβαση, σήψη ή μείζονα αιμορραγικά συμβάματα): το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας ή οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

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

Το ASA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περιπτώσεις πολύ έντονης εμμήνου ρύσης.

Είναι προτιμότερο να διακόπτεται η χρήση του ASA πριν από μια χειρουργική διαδικασία (συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού) λόγω του κινδύνου παρατεταμένου χρόνου αιμορραγίας ή επιδείνωσης της αιμορραγίας. Η διάρκεια της διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται κατά περίπτωση, αλλά συνήθως θα είναι μία εβδομάδα.

Υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ του ASA και του συνδρόμου Reye όταν χορηγείται σε παιδιά. Το σύνδρομο Reye είναι μια πολύ σπάνια νόσος, η οποία επηρεάζει τον εγκέφαλο και το ήπαρ, και μπορεί να είναι θανατηφόρος. Το ROSU-ASA δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους με εμπύρετες ασθένειες εκτός από τις περιπτώσεις που ενδείκνυται ειδικά από ιατρό και μόνο εάν τα άλλα μέτρα είναι αναποτελεσματικά. (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης: το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να επάγει αιμόλυση ή αιμολυτική αναιμία. Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμόλυσης περιλαμβάνουν υψηλή δοσολογία, πυρετό ή οξείες λοιμώξεις.

Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής κάκωσης όταν λαμβάνεται με ASA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους γαστρεντερικής κάκωσης και αιμορραγίας κατά τη λήψη ροσουβαστατίνης συν ASA με αλκοόλ, ειδικά εάν η κατανάλωση αλκοόλ είναι χρόνια ή βαριά.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε σχέση με το συστατικό ροσουβαστατίνη

Επίδραση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη ροσουβαστατίνη

Αναστολείς πρωτεϊνών μεταφορέων: Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα ορισμένων πρωτεϊνών μεταφορέων, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (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 εκείνες 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 τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Αναστολείς πρωτεάσης: Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός των αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέα 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 συσχετίστηκε με τριπλάσια και επταπλάσια περίπου αύξηση της AUC σταθερής κατάστασης και της C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων της πρωτεάσης μπορεί να εξεταστεί μετά από προσεκτική εκτίμηση προσαρμογών 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 προϊόντα: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζίλης οδήγησε σε διπλασιασμό των C_{max} και AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένονται σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη φαινοφιβράτη, ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιβράτη, άλλες φιβράτες και υπολιπιδαιμικές δόσεις (> ή ίσες με 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, πιθανώς διότι μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία.

Εζετιμίμπη: Η ταυτόχρονη χρήση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εζετιμίμπης οδήγησε σε αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,2 φορές σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (Πίνακας 1). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ του ROSU-ASA και της εζετιμίμπης (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 ROSU-ASA. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Ερυθρομυκίνη: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ερυθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 20% και τη μείωση της C_{max} κατά 30%. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κινητικότητας του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη.

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450: Τα αποτελέσματα από *in vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη είναι πτωχό υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις από τον μεταβολισμό που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογές της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης Πίνακα 1): Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στη ροσουβαστατίνη, απαιτείται προσαρμογή των δόσεων της ροσουβαστατίνης. Ξεκινήστε με μια δόση 5 mg ροσουβαστατίνης άπαξ ημερησίως εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου διπλάσια ή μεγαλύτερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην είναι πιθανόν να υπερβαίνει εκείνη της ημερήσιας δόσης 40 mg

ροσουβαστατίνης, χορηγούμενης χωρίς τη λήψη αλληλεπιδρώντων φαρμακευτικών προϊόντων, για παράδειγμα μια δόση 20 mg ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη (αύξηση κατά 1,9 φορές) και μια δόση 10 mg ροσουβαστατίνης με συνδυασμό αταζαναβίρης/ ριτοναβίρης (αύξηση κατά 3,1 φορές)

Πίνακας 1. Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC, κατά φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές		
Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή της AUC της ροσουβαστατίνης*
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημέρες	7,1 φορές ↑
Ρεγοραφενίμη 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 ↑
Βελλατασβίρη 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 OD/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 δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από 75 mg σε 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2 φορές ↑
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,6 φορές ↑
Δαρουναβίρη 600 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5 φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑
Δρονεδαρόνη 400 mg BID	Μη διαθέσιμο	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑**
Εζετιμίμη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg OD, 14 ημέρες	1,2 φορές ↑**
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔
Αλεγλιταζάρη 0,3 mg, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Σιλυμαρίνη 140 mg TID, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔
Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 ημέρες	10 mg, 7 ημέρες	↔
Ριφαμπίνη 450 mg OD, 7 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	↔
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες	80 mg εφάπαξ δόση	↔
Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg εφάπαξ δόση	↔
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg εφάπαξ δόση	20 % ↓
Βαϊκαλίνη 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	47 % ↓

* Τα δεδομένα που αναφέρονται ως μεταβολή κατά x φορές αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη. Τα δεδομένα που αναφέρονται ως % αντιπροσωπεύουν την % διαφορά σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη.
 Η αύξηση επισημαίνεται ως «↑», καμία μεταβολή ως «↔», η μείωση ως «↓».
 ** Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες αλληλεπίδρασης σε διαφορετικές δοσολογίες ροσουβαστατίνης, ο πίνακας παρουσιάζει την πιο σημαντική αναλογία
 OD = άπαξ ημερησίως, BID = δύο φορές ημερησίως, TID = τρεις φορές ημερησίως, QID =

Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας ή η ανοδική τιτλοποίηση της δοσολογίας της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (International Normalised Ratio - INR). Η διακοπή ή η καθοδική τιτλοποίηση της ροσουβαστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του INR. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι επιθυμητή η κατάλληλη παρακολούθηση του INR.

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ): Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό οδήγησε σε αύξηση της AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη 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 ως εκ τούτου δεν μπορεί να αποκλειστεί παρόμοια επίδραση. Ωστόσο, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές δοκιμές και ήταν καλά ανεκτός.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη: Με βάση δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με τη διγοξίνη.

Φουσιδικό οξύ: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ ροσουβαστατίνης και φουσιδικού οξέος. Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ενδέχεται να αυξηθεί με τη συστηματική συγχωρήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός, ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστος. Υπήρξαν αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με συστηματικό φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης του φουσιδικού οξέος. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

Σε σχέση με το συστατικό ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η χρήση αρκετών αναστολέων συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, δηλαδή ASA, ΜΣΑΦ, τικλοπιδίνης, κλοπιδογρέλης, τιροφιμπάνης, επιτιφιμπατίδης, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, παρομοίως ο συνδυασμός τους με ηπαρίνη και τα παράγωγά της (ιρουδίνη, φονταπαρινόξη), από του στόματος αντιπηκτικά και θρομβολυτικά. Οι κλινικές και βιολογικές παράμετροι της αιμόστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θρομβολυτική θεραπεία.

Αντενδεικνύομενοι συνδυασμοί

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

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Ουρικοζουρικοί παράγοντες (βενζοβρωμαρόνη, προβενεσίδη, και σουλφινοπυραζόνη): μειωμένη επίδραση στην απέκκριση του ουρικού οξέος από τον ανταγωνισμό της νεφρικής σωληναριακής αποβολής ουρικού οξέος.

Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του ROSU-ASA με ουρικοζουρικούς παράγοντες δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Βαλπροϊκό οξύ: αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω εκτόπισης από την πρόσδεσή του σε πρωτεΐνες πλάσματος από σαλικυλικά.

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

Διγοξίνη: αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα

Αντιδιαβητικά: αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμικής επίδρασης.

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διουρητικά: κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της μειωμένης σπειραματικής διήθησης μέσω μειωμένης σύνθεσης νεφρικής προσταγλανδίνης. Ενυδάτωση του ασθενούς και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας. Μπορεί να προκληθεί μείωση στην επίδραση από ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη και κανρενοϊκό κάλιο) ή διουρητικά αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδα).

Συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή: η ταυτόχρονη χορήγηση στεροειδών (εκτός από υδροκορτιζόνη που χρησιμοποιείται ως θεραπεία υποκατάστασης στη νόσο του Addison): αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού συστήματος.

Μεθοτρεξάτη χρησιμοποιούμενη σε δόσεις χαμηλότερες των 15 mg/εβδομάδα: ο συνδυασμός των φαρμάκων, μεθοτρεξάτης και ASA, αυξάνει την αιματολογική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης λόγω της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης της μεθοτρεξάτης από το ASA. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται εβδομαδιαίες γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων του συνδυασμού. Ενισχυμένη παρακολούθηση παρουσία ακόμη και ήπιας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και σε ηλικιωμένους.

Ηπαρίνη χρησιμοποιούμενη σε θεραπευτική δοσολογία ή σε ηλικιωμένους ασθενείς: όταν το ASA συγχρηγείται με ηπαρίνη σε θεραπευτική δοσολογία ή σε ηλικιωμένους ασθενείς, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι τιμές INR, aPTT ή/και χρόνου ροής σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης των δύο φαρμάκων.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

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

ΜΣΑΦ: αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας και βλάβης στη γαστρεντερική βλεννογόνο και ενίσχυση της παράτασης του χρόνου αιμορραγίας.

Αντιόξινα: τα αντιόξινα μπορούν να αυξήσουν τη νεφρική απέκκριση του ASA αλκαλοποιώντας τα ούρα.

Αλκοόλ: προσθήκη της δικής τους βλάβης στη γαστρεντερική βλεννογόνο και ενίσχυση της παράτασης του χρόνου αιμορραγίας.

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστέλλει την επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Παρόλα αυτά, οι περιορισμοί των δεδομένων αυτών και η αβεβαιότητα όσον αφορά την παρέκταση *ex vivo* δεδομένων στην κλινική κατάσταση υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης. Δεν θεωρείται πιθανή η κλινικά σημαντική επίδραση για την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το ROSU-ASA αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. (Βλ. παράγραφο 4.3)

Κύηση

Ροσουβαστατίνη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης. 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 αναγωγάσης υπερσχύει του οφέλους της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της χρήσης αυτού του προϊόντος, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η ασφάλεια του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κύηση ή/και την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής, καρδιακών δυσπλασιών και γαστροσχιστίας μετά τη χρήση αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της κύησης.

Η προηγούμενη εμπειρία από τη χρήση του ASA σε έγκυες γυναίκες σε ημερήσιες δόσεις μεταξύ 50 και 150 mg κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου δεν δείχνει ενδείξεις τοκόλυσης, αυξημένης τάσης αιμορραγίας ή πρόωρης σύγκλισης του αρτηριακού πόρου.

Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ROSU-ASA.

Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων. Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα. (Βλ. παράγραφο 4.3).

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ROSU-ASA μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων της ροσουβαστατίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ροσουβαστατίνη δεν είναι πιθανό 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 δεν έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ομαδοποιούνται βάσει Κατηγορίας/Οργανικού Συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος οι συχνότητες ορίζονται ως:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα	
		Ροσουβαστατίνη	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμορραγία, όπως ρινορραγία, συλορραγία, εκχύμωση ή αιμορραγία στον ουρογεννητικό σωλήνα με πιθανή παράταση του χρόνου πήξης (βλ. παράγραφο 4.4)		Συχνές
	Ενδοκρανιακή αιμορραγία, αίμα στα ούρα		Όχι συχνές
	Σοβαρή αιμορραγία, όπως αιμορραγία από τον εγκέφαλο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μη αντισταθμιζόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση ή/και ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή σε μεμονωμένες περιπτώσεις		Σπάνιες
	Θρομβοπενία	Σπάνιες	-
	Αιμόλυση και αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια 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 στους ασθενείς με άσθμα. Τα πιθανά συμπτώματα είναι: μείωση αρτηριακής πίεσης, κρίσεις δύσπνοιας, ρινίτιδα, ρινική συμφόρηση, αναφυλακτική καταπληξία ή οίδημα του Quincke.	-	Σπάνιες
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος	Σπάνιες	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	-	Πολύ σπάνιες
	Μειωμένη έκκριση του ουρικού οξέος που οδηγεί σε κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς		Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του	Σακχαρώδης διαβήτης ¹	Συχνές	-

ενδοκρινικού συστήματος			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Μη γνωστές	-
	Διανοητική σύγχυση	-	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία	Συχνές	Σπάνιες
	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας		Σπάνιες
	Πολυνευροπάθεια, απώλεια μνήμης	Πολύ σπάνιες	-
	Περιφερική νευροπάθεια. Διαταραχές του ύπνου (αϋπνία, εφιάλτες),	Μη γνωστές	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	-	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας, δύσπνοια	Μη γνωστές	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στομαχικός καύσος	-	Συχνές
	Έμετος		Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές	Συχνές
	Μικρή απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα (μικροαιμορραγία).		Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Συχνές	-
	Παγκρεατίτιδα	Σπάνιες	-
	Διάρροια	Μη γνωστές	Συχνές
	Γαστρεντερικό έλκος, το οποίο μπορεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσει σε διάτρηση		Όχι συχνές
	Γαστρεντερική αιμορραγία. Σιδηροπενική αναιμία λόγω λανθάνουσας αιμορραγίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να παρουσιαστεί μετά από μακροχρόνια χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg		Όχι συχνές
	Φλεγμονή του γαστρεντερικού συστήματος		Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνιες	-
	Ίκτερος	Πολύ σπάνιες	-
	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Σπάνιες	-

	Αυξημένες τιμές 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 μυοσίτιδας), ραβδομύλυση, σύνδρομο προσομοιάζον με ερυθματώδη λύκο, ρήξη μυός	Σπάνιες	-
	Αρθραλγία	Πολύ σπάνιες	-
	Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια	Μη γνωστές	-
	Διαταραχές στους τένοντες, μερικές φορές επιπλεκόμενες με ρήξη	Μη γνωστές	-
	Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και οξεία νεφρική ανεπάρκεια	-
	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 θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας στο αίμα 2: 5,6 mmol/L, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη. Μεταβολές όσον αφορά στην παρουσία λευκώματος στα ούρα από πλήρη απουσία (αρνητικό) ή ίχνη λευκώματος σε ++ ή περισσότερο παρατηρήθηκαν στο < 1% των ασθενών κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 mg και 20 mg, και περίπου στο 3% των ασθενών που έλαβαν 40 mg. Μια μικρή αύξηση στη μεταβολή από αρνητικό ή ίχνη λευκώματος σε / παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, παρατηρείται αυτόματη μείωση ή εξάλειψη της πρωτεϊνουρίας κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Από την ανασκόπηση δεδομένων κλινικών δοκιμών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά δεν προκύπτει μέχρι σήμερα αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην πρωτεϊνουρία και την οξεία ή εξελισσόμενη νεφροπάθεια.

Αιματοουρία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη και τα δεδομένα κλινικών δοκιμών δείχνουν ότι η εμφάνιση είναι χαμηλή.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και, σπάνια, ραβδομύολυση με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg.

Δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα κρεατινικής κινάσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα (> 5xULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις στο ήπαρ: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, δοσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με ορισμένες στατίνες:

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

Τα ποσοστά αναφοράς της ραβδομύολυσης, των σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίστανται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) είναι μεγαλύτερα 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

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Ροσουβαστατίνη

Μέχρι σήμερα έχει υπάρξει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία ροσουβαστατίνης. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CK. Η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να επιφέρει κάποιο όφελος.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η υπερδοσολογία δεν είναι πιθανή λόγω του χαμηλού επιπέδου ASA στο ROSU-ASA. Ωστόσο μπορεί να παρουσιαστεί δηλητηρίαση (τυχαία υπερδοσολογία) σε πολύ μικρά παιδιά ή θεραπευτική υπερδοσολογία σε ηλικιωμένους ως εξής: Τα ακόλουθα σχετίζονται με μέτριου βαθμού δηλητηρίαση: ζάλη, κεφαλαλγία, εμβοές, σύγχυση και γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και γαστρικό άλγος).

Με σοβαρή δηλητηρίαση, εμφανίζονται σοβαρές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο αρχικός υπεραερισμός οδηγεί σε αναπνευστική αλκάλωση. Στη συνέχεια η αναπνευστική οξέωση εμφανίζεται ως αποτέλεσμα κατασταλτικής επίδρασης στο αναπνευστικό κέντρο. Προκύπτει επίσης μεταβολική οξέωση λόγω της παρουσίας του σαλικυλικού. Δεδομένου ότι τα παιδιά, τα βρέφη και τα νήπια παρατηρούνται συχνά μόνο σε προχωρημένο στάδιο δηλητηρίασης, θα έχουν ήδη εισέλθει στο στάδιο της οξέωσης.

Τα ακόλουθα μπορούν επίσης να προκύψουν: υπερθερμία και εφίδρωση, που οδηγούν σε αφυδάτωση, ανησυχία, σπασμούς, ψευδαισθήσεις και υπογλυκαιμία. Η καταστολή του νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, καρδιαγγειακή καταπληξία και αναπνευστική ανακοπή. Η θανατηφόρος δόση του ASA είναι 25-30 γραμμάρια. Οι συγκεντρώσεις σαλικυλικού στο πλάσμα άνω των 300 mg/l (1,67 mmol/l) υποδηλώνουν δηλητηρίαση.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με ROSU-ASA θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να παρασχεθεί υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

Σε περίπτωση κατάποσης τοξικής δόσης είναι απαραίτητη η εισαγωγή σε νοσοκομείο. Σε μέτριου βαθμού δηλητηρίαση μπορεί να γίνει προσπάθεια πρόκλησης εμέτου. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, ενδείκνυται η πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας (προσοροφητικό) και θειικό νάτριο (καθαρτικό) χορηγούνται στη συνέχεια. Ενδείκνυται αλκάλωση των ούρων (250 mmol NaHCO₃ για 3 ώρες) με παρακολούθηση του pH των ούρων. Η αιμοκάθαρση είναι η προτιμώμενη θεραπεία για τη σοβαρή δηλητηρίαση.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CK.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό μετατροπής του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου A σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης. Η κύρια θέση δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο-στόχος για τη μείωση της χοληστερόλης.

Η ροσουβαστατίνη αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, ενισχύοντας την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL και αναστέλλει τη σύνθεση της VLDL στο ήπαρ, μειώνοντας έτσι τον συνολικό αριθμό των VLDL και LDL σωματιδίων.

Η ροσουβαστατίνη μειώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα

τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Μειώνει επίσης την ApoB, τη μη HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και αυξάνει την ApoA-I. Η ροσουβαστατίνη μειώνει επίσης τις αναλογίες LDL-C/HDL-C, ολικής χοληστερόλης/HDL-χοληστερόλης, μη HDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I. Η θεραπευτική επίδραση επιτυγχάνεται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέχρι τις 4 εβδομάδες και στη συνέχεια διατηρείται.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει μη αναστρέψιμα τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Αυτή η επίδραση στα αιμοπετάλια οφείλεται στην ακετυλίωση της κυκλοοξυγενάσης. Αυτό αναστέλλει μη αναστρέψιμα τη σύνθεση της θρομβοξάνης A₂ (μιας προσταγλανδίνης που προωθεί τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και έχει αγγειοσυσπαστική δράση) στα αιμοπετάλια. Αυτή η επίδραση είναι μόνιμη και συνήθως διαρκεί για όλη την 24ωρη διάρκεια ζωής ενός αιμοπεταλίου.

Παραδόξως, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει επίσης τη σύνθεση της προστακυκλίνης (μιας προσταγλανδίνης που αναστέλλει τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων αλλά έχει αγγειοδιασταλτική δράση) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων. Η επίδραση αυτή είναι προσωρινή. Μόλις το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αποβληθεί από το αίμα, τα εμπύρηννα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν προστακυκλίνη ξανά.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ROSU-ASA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με την εγκεκριμένη ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση, κατανομή

Ροσουβαστατίνη

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 20%. Η ροσουβαστατίνη συγκεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, η οποία είναι η κύρια θέση σύνθεσης της χοληστερόλης και κάθαρσης της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της ροσουβαστατίνης είναι περίπου 134 l. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης είναι προσδεσμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τη λευκωματίνη.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Η διάθεση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες μεταφορείς OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με τους γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) ή/και ABCG2 (BCRP) υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Οι μεμονωμένοι πολυμορφισμοί των SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) σε σύγκριση με τους γονότυπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Ο συγκεκριμένος προσδιορισμός γονότυπου δεν έχει τεκμηριωθεί στην κλινική πρακτική, ωστόσο για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν αυτά τα είδη των πολυμορφισμών, συνιστάται μείωση της ημερήσιας δόσης ροσουβαστατίνης.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Μετά από του στόματος χορήγηση, το ASA 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 την απορρόφηση.

Η απορρόφηση του ASA είναι γενικά ταχεία και πλήρης μετά την από του στόματος χορήγηση. Η τροφή ελαττώνει τον ρυθμό, αλλά όχι την έκταση, της απορρόφησης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Ο όγκος κατανομής του ASA είναι περίπου 0,20 l/kg σωματικού βάρους. Το πρώτο προϊόν που σχηματίζεται από τη μετατροπή του ASA, το αντιφλεγμονώδες δράσης σαλικυλικό οξύ, προσδένεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τη λευκωματίνη, στην τάξη του 90%.

Το σαλικυλικό οξύ διαχέεται αργά προς τους αρθρικούς υμένες και το αρθρικό υγρό. Διεισδύει τον πλακούντα και εισέρχεται στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός, αποβολή

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη υφίσταται περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). *In vitro* μελέτες μεταβολισμού με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι πτωχό υπόστρωμα για το μεταβολισμό που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κύριο συμμετέχον ισοένζυμο, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 συμμετείχαν σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι περίπου 50% λιγότερο δραστήριος μεταβολίτης από τη ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά αδρανής. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για το 90% και άνω της ανασταλτικής δράσης της κυκλοφορούσας HMG CoA αναγωγάσης. Περίπου το 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από απορροφημένη και μη απορροφημένη δραστήρια ουσία) και το υπόλοιπο ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα. Περίπου το 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 20 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η γεωμετρική μέση κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η ηπατική πρόσληψη της ροσουβαστατίνης περιλαμβάνει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απομάκρυνση της ροσουβαστατίνης.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Το ASA κυρίως μετατρέπεται σε σαλικυλικό οξύ με υδρόλυση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ASA είναι μικρός, περίπου 15-20 λεπτά.

Το σαλικυλικό οξύ στη συνέχεια μετατρέπεται σε προϊόντα σύζευξης γλυκίνης και γλυκουρονικού οξέος και ίχνη γεντισινικού 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 του φαινομενικού χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής του σαλικυλικού οξέος από λίγες ώρες σε περίπου 24 ώρες.

Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω των νεφρών.

Η σωληναριακή επαναρρόφηση του σαλικυλικού οξέος είναι pH-εξαρτώμενη. Με την αλκάλωση 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 αυξάνει αναλογικά με τη δόση. Δεν παρατηρούνται μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά τη χορήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Ηλικία και φύλο

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με εκείνη ενηλίκων εθελοντών.

Φυλή

Φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν περίπου 2πλάσια αύξηση στη διάμεση AUC και C_{max} της

ροσουβαστατίνης σε Ασιάτες (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιπινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) συγκριτικά με τους Καυκάσιους. Οι Ασιάτες-Ινδοί παρουσιάζουν αύξηση κατά περίπου 1,3 φορές στη διάμεση AUC και C_{max}. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν αποκάλυψε κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ των ομάδων Καυκασίων και Μαύρης φυλής.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφόρου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η ήπια έως μέτρια νεφροπάθεια δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (CK < 30 ml/min) είχαν 3πλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και 9πλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ήταν περίπου 50% υψηλότερες συγκριτικά με υγιείς εθελοντές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφόρου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία 7 ή μικρότερη στην κλίμακα Child-Pugh. Ωστόσο, δύο άτομα με βαθμολογία 8 και 9 στην κλίμακα Child-Pugh παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια συγκριτικά με άτομα με χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολογία άνω του 9 στην κλίμακα Child-Pugh.

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. Ειδικές δοκιμασίες για επιδράσεις στο γονίδιο 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 επαναλαμβανόμενης δόσης παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές μεταβολές του ήπατος πιθανόν λόγω της φαρμακολογικής δράσης της ροσουβαστατίνης σε ποντικούς, επίμυες, και σε μικρότερο βαθμό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπρόσθετα, τοξικότητα των όρχεων παρατηρήθηκε σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ήταν έκδηλη σε επίμυες, με μειωμένο μέγεθος, βάρος και επιβίωση των νεογνών να παρατηρείται σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετά μεγαλύτερη από τα επίπεδα θεραπευτικής έκθεσης.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η προκλινική εικόνα ασφάλειας του ακετυλοσαλικυλικού οξέος είναι καλά τεκμηριωμένη. Σε μελέτες σε ζώα, τα σαλικυλικά δεν έχουν επιδείξει άλλη βλάβη στα όργανα εκτός από τη βλάβη στους νεφρούς. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει εκτενώς εξεταστεί για πιθανές μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες επιδράσεις. Δεν έχουν διαπιστωθεί σχετικές ενδείξεις μεταλλαξιογόνων ή καρκινογόνων πιθανών επιδράσεων.

Έχει αναφερθεί ότι τα σαλικυλικά έχουν τερατογόνο δράση σε διάφορα ζωικά είδη (όπως καρδιακή και σκελετική δυσπλασία, γαστροσχιστία). Έχουν περιγραφεί μειωμένη εμφύτευση, εμβρυοτοξικότητα και μειωμένη ικανότητα μάθησης σε απογόνους που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ροσουβαστατίνης:

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Οξείδιο του μαγνησίου, βαρύ
Κροσποβιδόνη (τύπου Α)
Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο
Στεατικό μαγνήσιο

Σύστημα επικάλυψης με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Τάλκης
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Λεκιθίνη (σόγιας)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Κόμμι ξανθάνης
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Δισκίο ακετυλοσαλικυλικού οξέος:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άμυλο αραβοσίτου
Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

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

Μαύρο μελάι:

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Αμμωνίας πυκνής διάλυμα
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από πολυαμίδιο-αλουμίνιο-PVC (σε φύλλα) και φύλλο επικάλυψης αλουμινίου: 28, 30, 56, 60, 90, 100 καψάκια, μέσα σε ένα κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας σε Ελλάδα και Κύπρο:
IASIS PHARMACEUTICALS HELLAS S.A.
Λεωφ. Φυλής 137, Καματερό Αττικής, 13451
Ελλάδα

8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αριθμός Αδείας Κυκλοφορίας Ελλάδα
5MG/100MG:
10MG/100MG:
20MG/100MG:

Αριθμός Αδείας Κυκλοφορίας Κύπρου
5MG/100MG: 023199
10MG/100MG: 023200
20MG/100MG: 023201

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης Ελλάδα
5MG/100MG:
10MG/100MG:
20MG/100MG:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης Κύπρου
5MG/100MG: 16/09/2020
10MG/100MG: 16/09/2020
20MG/100MG: 17/09/2020

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ