

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RUSTEZ 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
RUSTEZ 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
RUSTEZ 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
RUSTEZ 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

RUSTEZ 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10 mg εζετιμίμης.

RUSTEZ 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10 mg εζετιμίμης.

RUSTEZ 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10 mg εζετιμίμης.

RUSTEZ 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10mg εζετιμίμης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο RUSTEZ 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg περιέχει 200,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 1,669 mg νατρίου.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο RUSTEZ 40 mg/10 mg περιέχει 205,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 1,669 mg νατρίου.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

RUSTEZ 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 5” στη μια πλευρά.

RUSTEZ 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Δισκία μπεζ χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 4” στη μια πλευρά.

RUSTEZ 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Δισκία κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 3” στη μια πλευρά.

RUSTEZ 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Δισκία άσπρου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 2” στη μια πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία

Το RUSTEZ ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς που ελέγχονται επαρκώς με τις επιμέρους ουσίες χορηγούμενες ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως ο σταθερός συνδυασμός δόσεων, αλλά ως χωριστά προϊόντα.

#### Πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων

Το RUSTEZ ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD) και ιστορικό οξείας στεφανιαίας νόσου (ACS), οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με τις επιμέρους ουσίες χορηγούμενες ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως ο σταθερός συνδυασμός δόσεων, αλλά ως χωριστά προϊόντα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί κατάλληλη διαίτα για τη μείωση λιπιδίων και θα πρέπει να τη συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RUSTEZ .

Το RUSTEZ δεν είναι κατάλληλο για την έναρξη της αγωγής. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μόνον με τα επιμέρους συστατικά και η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσης στην κατάλληλη περιεκτικότητα είναι δυνατή μόνον μετά τον καθορισμό των κατάλληλων δόσεων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν την περιεκτικότητα που αντιστοιχεί στην προηγούμενη θεραπεία τους. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο ημερησίως.

#### *Συγχορήγηση με σκευάσματα που δεσμεύουν τα χολικά οξέα*

Το RUSTEZ θα πρέπει να λαμβάνεται είτε  $\geq 2$  ώρες πριν είτε  $\geq 4$  ώρες μετά τη χορήγηση σκευάσματος που δεσμεύει τα χολικά οξέα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RUSTEZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### *Χρήση σε ηλικιωμένους*

Δόση έναρξης 5 mg ροσουβαστατίνης συστήνεται για τους ασθενείς ηλικίας  $>70$  ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της αγωγής. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μόνον με τα επιμέρους συστατικά και η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσης στην κατάλληλη ισχύ είναι δυνατή μόνον μετά τον καθορισμό των κατάλληλων δόσεων.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $<60$  ml/min). Η δόση των 40 mg/10 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η χρήση της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία στην κλίμακα Child Pugh 5 έως 6). Η θεραπεία με RUSTEZ δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (βαθμολογία Child Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία Child Pugh >9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το RUSTEZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική πάθηση (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Φυλή*

Σε ασθενείς από τη Ασία έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg για ασθενείς με ασιατική καταγωγή. Το RUSTEZ 40 mg/10 mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Γενετικοί πολυμορφισμοί*

Συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση σε ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 5.2). Για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη καθημερινή δόση του RUSTEZ .

#### *Δοσολογία σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για μυοπάθεια*

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Το RUSTEZ 40mg/10mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Συγχορηγούμενη θεραπεία*

Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα διαφόρων μεταφορικών πρωτεϊνών (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος μυοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης) είναι αυξημένος όταν το RUSTEZ χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω των αλληλεπιδράσεων με αυτές τις μεταφορικές πρωτεΐνες (π.χ. η κυκλοσπορίνη και ορισμένοι αναστολείς πρωτεάσης, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με την αταζαναβίρη, τη λοπιναβίρη ή/και την τιπραναβίρη. Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Όπου αυτό είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές φαρμακευτικές επιλογές και, εφόσον είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με RUSTEZ . Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το RUSTEZ δεν μπορεί να αποφευχθεί, το όφελος και ο κίνδυνος της συγχορήγησης και οι τροποποιήσεις της δόσης της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το RUSTEZ θα πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως την ίδια ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο μαζί με νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες (ροσουβαστατίνη, εξετιμίμπη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο, που συμπεριλαμβάνει ανεξήγητες, εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού και κάθε αύξηση των τρανσαμινασών ορού που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) (βλ. παράγραφο 4.4).
- στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και στις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6).
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η δόση των 40mg/10mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομύωση.

Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

- μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min)
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτης
- κατάχρηση αλκοόλ
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων του πλάσματος
- χορήγηση σε Ασιάτες ασθενείς
- ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2)

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

##### Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και, σπανίως, ραβδομύωση, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε όλες τις δόσεις και ιδίως σε δόσεις >20 mg. Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα αναφοράς της ραβδομύωσης που σχετίζεται με τη ροσουβαστατίνη κατά την χρήση του μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 40 mg.

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία για την εξετιμίμπη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύωσης. Ωστόσο, η ραβδομύωση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με τη μονοθεραπεία της εξετιμίμπης και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εξετιμίμπης σε άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύωσης. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας βάσει μυϊκών συμπτωμάτων ή εάν επιβεβαιώνεται από το επίπεδο της κρεατινικής κινάσης, το RUSTEZ και κάθε ένας εκ των παραγόντων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύωσης, τους οποίους ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα, θα πρέπει να διακοπούν αμέσως. Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία θα πρέπει να λάβουν οδηγία να αναφέρουν εγκαίρως κάθε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

##### Μέτρηση κρεατινικής κινάσης

Η κρεατινική κινάση (CK) δεν θα πρέπει να μετράται έπειτα από εντατική άσκηση ή παρουσία πιθανής εναλλακτικής αιτίας αύξησης της CK, που θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN) θα πρέπει να διενεργηθεί εξέταση επιβεβαίωσης εντός 5-7 ημερών. Εάν η επαναληπτική εξέταση επιβεβαιώσει αρχική CK>5xULN, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

##### Πριν από τη θεραπεία

Το RUSTEZ, όπως και οι λοιποί αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για μυοπάθεια/ραβδομύωση. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμό
- προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτη
- κατάχρηση οινοπνεύματος
- ηλικία >70 ετών
- καταστάσεις όπου ενδέχεται να επέλθει αύξηση στα επίπεδα στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).
- συγχορήγηση φιβρατών.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετασθεί ο κίνδυνος της θεραπείας σε σχέση με το πιθανό όφελος και συστήνεται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN) δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

#### Στη διάρκεια της θεραπείας

Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, αδυναμία ή κράμπες αμέσως, ιδίως εάν σχετίζονται με αδιαθεσία 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 εάν τα επίπεδα της CK είναι ≤5xULN). Εάν τα συμπτώματα παρέλθουν και τα επίπεδα CK υποχωρήσουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί η επανέναρξη της ροσουβαστατίνης ή εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Δεν δικαιολογείται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένη κρεατινική κινάση ορού, που επιμένουν παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε κλινικές μελέτες δεν υπήρχαν στοιχεία αυξημένης επίδρασης σε σκελετικούς μύες στον μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη και ταυτόχρονα κάποια άλλη θεραπεία. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αύξηση στην επίπτωση της μυοσίτιδας και της μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μαζί με παράγωγα του ινικού οξέος συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζίλης, κυκλοσπορίνης, αντιμυκητιασικά αζόλης, αναστολείς πρωτεάσης και μακρολιδικά αντιβιοτικά. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης.

Συνεπώς, ο συνδυασμός του RUSTEZ και της γεμφιβροζίλης δεν συνιστάται. Το όφελος περαιτέρω μεταβολών στα επίπεδα των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του RUSTEZ με τις φιβράτες θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων αυτών των συνδυασμών. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Το RUSTEZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε οποιονδήποτε ασθενή με οξεία, σοβαρή πάθηση που καταδεικνύει μυοπάθεια ή προδιαθέτει για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας δευτεροπαθούς σε ραβδομύολυση (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζονα χειρουργική επέμβαση, τραυματισμό, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινολογικές διαταραχές και διαταραχές ηλεκτρολυτών ή μη ελεγχόμενες κρίσεις).

#### Επιδράσεις στο ήπαρ

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμη μαζί με στατίνη, έχουν παρατηρηθεί διαδοχικές αυξήσεις τρανσαμινασών (≥3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]). Συστήνεται να διενεργούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών στον ορό είναι μεγαλύτερο από 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνιστάται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) κατά την χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

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

Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεν συνιστάται το RUSTEZ (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με τη ροσουβαστατίνη. Κατά τη συνταγογράφηση οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτή την αντίδραση, η ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής θεραπείας.

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή DRESS με τη χρήση ροσουβαστατίνης, δεν

πρέπει να ξεκινήσει ποτέ ξανά θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε αυτόν τον ασθενή.

#### Ηπατική νόσος και αλκοόλ

Το RUSTEZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

#### Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται μέσω εξέτασης με dipstick και κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδίως 40 mg, όπου ήταν παροδική ή διαλείπουσα στις περισσότερες περιπτώσεις. Η πρωτεϊνουρία δεν έχει καταδειχθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων που σχετίζεται με τη ροσουβαστατίνη κατά τη χρήση της μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg. Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται στα πλαίσια των περιοδικών ελέγχων των ασθενών που λαμβάνουν δόση 40 mg.

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με ορισμένες στατίνες, ιδίως με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα χαρακτηριστικά εμφάνισης μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία διάμεσης πνευμονοπάθειας σε κάποιον ασθενή, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακοπεί.

#### Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη αίματος και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μελλοντικού διαβήτη, ενδέχεται να παραγάγουν επίπεδο υπεργλυκαιμίας στο οποίο ενδείκνυται η τυπική φροντίδα για διαβήτη. Ο κίνδυνος αυτός, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τις στατίνες και συνεπώς δεν θα πρέπει να αποτελεί λόγο διακοπής της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, 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% με τη ροσουβαστατίνη και 2,3% με το εικονικό φάρμακο, κυρίως σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L.

#### Αντιπηκτικά

Εάν το RUSTEZ προστεθεί στη βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή στη φλουινδιόνη, το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως (βλ. παράγραφο 4.5).

Κυκλοσπορίνη: Βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5.

#### Φιβράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης σε συγχορήγηση με φιβράτες δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει RUSTEZ και φενοφιβράτη, ενδείκνυται διερευνητικές εξετάσεις στη χολή και η θεραπεία αυτή θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

#### Φουσιδικό οξύ

Το RUSTEZ δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή να χορηγείται εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς όπου η χρήση συστηματικού φουσιδικού οξέος κρίνεται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομυόλυσης (ορισμένες από τις οποίες οδήγησαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε αυτοί να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας. Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να επαναληφθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, κατά τις οποίες απαιτείται παρατεταμένη συστηματική αγωγή με φουσιδικό οξύ (π.χ. για τη θεραπεία λοιμώξεων βαριάς μορφής), το ενδεχόμενο συγχορήγησης RUSTEZ και φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

#### Αναστολείς πρωτεάσης

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστημική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος στη μείωση των λιπιδίων από τη χρήση του RUSTEZ σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης και η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και αύξηση της δόσης της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ορισμένης πρωτεάσης δεν συστήνεται εκτός και εάν προσαρμοσθεί η δόση του RUSTEZ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Φυλή

Μελέτες φαρμακοκινητικής της ροσουβαστατίνης υποδεικνύουν αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς με ασιατική προέλευση σε σύγκριση με ασθενείς καυκάσιας προέλευσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RUSTEZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί, συνεπώς η χρήση του δεν συστήνεται για αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

#### Το RUSTEZ περιέχει λακτόζη

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

#### Το RUSTEZ περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

#### Αντενδείξεις

Κυκλοσπορίνη: Η συγχορήγηση του RUSTEZ με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται εξαιτίας της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Στη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με ροσουβαστατίνη και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες από τις τιμές που παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών έπειτα από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία μονή δόση εξετιμίμπης 10-mg οδήγησε σε αύξηση 3,4 φορές (εύρος 2,3 έως 7,9 φορές) στη μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνον εξετιμίμπη, από άλλη μελέτη (n=17). Σε μία άλλη μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού, με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ο οποίος ελάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλά άλλα φάρμακα, παρουσίασε μεγαλύτερη κατά 12 φορές έκθεση στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους ταυτόχρονους μάρτυρες που ελάμβαναν μόνον εξετιμίμπη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιείς συμμετέχοντες, η καθημερινή χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες μαζί με μονή δόση 100 mg κυκλοσπορίνης την Ημέρα 7 είχε ως αποτέλεσμα μέση αύξηση κατά 15% στην AUC κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με τη μονή δόση 100-mg μόνον κυκλοσπορίνης. Δεν έχει διενεργηθεί ελεγχόμενη μελέτη για την επίδραση της συγχορηγούμενης εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

#### Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Αναστολείς πρωτεάσης: Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέα πρωτεάσης ενδέχεται να αυξήσει σε μεγάλο βαθμό την έκθεση στη

ροσουβαστατίνη (βλ. Πίνακα στην παράγραφο 4.5). Επί παραδείγματι, σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ένα συνδυασμένο προϊόν δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης / 100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση περίπου κατά τρεις φορές και κατά επτά φορές στην AUC και  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης, αντιστοίχως. Η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης μπορεί να εξετασθεί έπειτα από προσεκτική εξέταση των τροποποιήσεων της δόσης της ροσουβαστατίνης βάσει της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και Πίνακα στην 4.5).

Αναστολείς μεταφορικής πρωτεΐνης: Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα για ορισμένες μεταφορικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα απορρόφησης φαρμάκων BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση του RUSTEZ με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των μεταφορικών πρωτεϊνών ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και Πίνακα στην 4.5).

Γεμφιβροζίλη και άλλα προϊόντα μείωσης λιπιδίων: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζίλης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 2 φορές (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης αύξησε σε μέτριο βαθμό τις συγκεντρώσεις συνολικής εξετιμίμπης (περίπου 1,7 φορές). Βάσει δεδομένων από συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένεται σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη φενοφιβράτη, ωστόσο ενδέχεται να υπάρξει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φενοφιβράτης αύξησε σε μέτριο βαθμό τις συγκεντρώσεις συνολικής εξετιμίμπης (περίπου 1,5 φορές).

Η φενοφιβράτη και οι λοιπές φιβράτες αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, πιθανόν διότι μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνες τους.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φενοφιβράτη και εξετιμίμπη, οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό κίνδυνο χολολιθίασης και πάθησης στη χολή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει εξετιμίμπη και φενοφιβράτη, ενδείκνυται διερευνητικές εξετάσεις στη χολή και η θεραπεία αυτή θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί. Οι φιβράτες ενδέχεται να αυξήσουν την απέκκριση χοληστερόλης στη χολή, προκαλώντας χολολιθίαση. Σε μελέτες σε ζώα, η εξετιμίμπη ορισμένες φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή, αλλά όχι σε όλα τα είδη (βλ. παράγραφο 5.3). Χολολιθογενετικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η χορήγηση δόσης 40mg/10mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης ενδέχεται να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση του συστημικού φουσιδικού οξέος με τις στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός ή φαρμακοκινητικός ή και τα δύο) παραμένει άγνωστος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύλωσης (ορισμένες από τις οποίες οδήγησαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με συστημικό φουσιδικό οξύ είναι αναγκαία, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

#### Λοιπές αλληλεπιδράσεις

Αντιόξινο: Η ταυτόχρονη χορήγηση δόσης ροσουβαστατίνης με αντιόξινο εναιώρημα που περιέχει υδροξείδιο αλουμινίου ή μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά περίπου 50%. Αυτό το αποτέλεσμα μετριάστηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη ροσουβαστατίνη. Η κλινική σχετικότητα αυτής της αλληλεπίδρασης δεν έχει μελετηθεί.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιόξινου μείωσε τον ρυθμό απορρόφησης της εξετιμίμπης αλλά δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης. Αυτός ο μειωμένος ρυθμός απορρόφησης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικός.

Ερυθρομυκίνη: Η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης και της ερυθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 20% στην AUC<sub>0-t</sub> και κατά 30% στη  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης. Αυτή η αλληλεπίδραση ενδέχεται να προκαλείται από την αύξηση στην κινητικότητα του εντέρου που προκαλείται από την

ερυθρομυκίνη.

Ένζυμα κυτοχρώματος P450: Αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη αποτελεί κακό υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Συνεπώς, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που απορρέουν από τον διαμεσολαβούμενο από το κυτόχρωμα P450 μεταβολισμό. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (αναστολέα του CYP2C9 και του CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέα του CYP2A6 και CYP3A4).

Σε προκλινικές μελέτες, έχει καταδειχθεί ότι η εξετιμίμπη δεν επάγει τα φαρμακομεταβολικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εξετιμίμπης και φαρμάκων που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 και 3A4 ή τη Ν-ακετυλοτρανσφεράση.

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ: Όπως και με τους υπόλοιπους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η έναρξη της θεραπείας ή η αύξηση της δόσης της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλου κουμαρινικό αντιπηκτικό) ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR). Η διακοπή ή η μείωση της δόσης της ροσουβαστατίνης ενδέχεται να προκαλέσει μείωση του INR. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι επιθυμητή η κατάλληλη παρακολούθηση του INR.

Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στον χρόνο προθρομβίνης σε μία μελέτη σε δώδεκα υγιείς ενήλικες άνδρες. Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την εμπορική κυκλοφορία για αυξημένο Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) σε ασθενείς στους οποίους έγινε προσθήκη της εξετιμίμπης στη βαρφαρίνη και τη φλουινδιόνη. Εάν το RUSTEZ προστεθεί στη βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή στη φλουινδιόνη, το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως (βλ. παράγραφο 4.4).

Από του στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT): Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και από του στόματος αντισυλληπτικού είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και της νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή των δόσεων των από του στόματος αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και θεραπεία HRT και συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί μία παρόμοια επίδραση. Ωστόσο, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές δοκιμές και ήταν καλά ανεκτός.

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

Χολεστυραμίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μείωσε τη μέση περιοχή υπό την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) κατά περίπου 55%. Η σταδιακή μείωση της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) λόγω της προσθήκης εξετιμίμπης στη χολεστυραμίνη μπορεί να μειωθεί εξ αιτίας αυτής της αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εξετιμίμπη/ροσουβαστατίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εξετιμίμπης είχε ως αποτέλεσμα 1,2 φορές αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (βλ. Πίνακα παρακάτω). Δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της εξετιμίμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Τικαγρελόρη: Η τικαγρελόρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και ενδέχεται να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση της ροσουβαστατίνης, αυξάνοντας τον κίνδυνο συσσώρευσης της ροσουβαστατίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη χορήγηση τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης οδήγησε σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένα επίπεδα κινάσης της φωσφοκρεατίνης (CPK) και ραβδομύωση. Συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της CPK κατά την ταυτόχρονη χρήση τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης.

Λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα: Βάσει δεδομένων από συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν

αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ ροσουβαστατίνης και διγοξίνης.

Σε μελέτες κλινικής αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, δεξτρομεθορφάνης, διγοξίνης, γλιπιζίδης, τολβουταμίδης ή μιδαζολάμης, κατά τη συγχορήγηση. Η σιμετιδίνη, κατά τη συγχορήγησης της με εξετιμίμπη, δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης.

**Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογή της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης τον παρακάτω Πίνακα):** Όταν είναι απαραίτητο να συγχορηγηθεί ροσουβαστατίνη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στη ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να γίνεται προσαρμογή δόσεων. Ξεκινήστε με δόση 5 mg ροσουβαστατίνης άπαξ ημερησίως εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2 φορές παραπάνω ή υψηλότερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμοσθεί έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην είναι πιθανόν να υπερβεί αυτήν της ημερήσιας δόσης 40 mg ροσουβαστατίνης που λαμβάνεται χωρίς αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα, επί παραδείγματι μία δόση 20 mg ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη (αύξηση κατά 1,9 φορές) και δόση 10 mg ροσουβαστατίνης σε συνδυασμό με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη (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

| Αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης 2 φορές ή περισσότερο από 2 φορές   |                                  |  |
|---|----------------------------------|--|
| Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρόντος φαρμάκου   | Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης | Μεταβολή της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC) της ροσουβαστατίνης* |
| Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη (400 mg- 100 mg- 100 mg) + Βοξιλαπραβίρη (100 mg) μία φορά την ημέρα για 15 ημέρες | 10 mg, εφάπαξ δόση               | 7,4 φορές ↑  |
| Κυκλοσπορίνη 75 mg BID σε 200 mg BID, 6 μήνες   | 10 mg OD, 10 ημέρες              | 7,1 φορές ↑  |
| Δαρολουταμίδη 600 mg BID, 5 ημέρες  | 5 mg, εφάπαξ δόση                | 5,2 φορές ↑  |
| Ρεγοραφενίμπη 160 mg, άπαξ ημερησίως, 14 ημέρες   | 5 mg εφάπαξ δόση                 | 3,8 φορές ↑  |
| Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες   | 10 mg, μονή δόση                 | 3,1 φορές ↑  |
| Σιμπρεβίρη 150 mg OD, 7 ημέρες  | 10 mg, μονή δόση                 | 2,8 φορές ↑  |
| Βελπατασβίρη 100 mg OD  | 10 mg, εφάπαξ δόση               | 2,7-φορές ↑  |
| Ομπιτασβίρη 25 mg/ παριταπρεβίρη 150 mg/ Ριτοναβίρη 100 mg OD/ ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες                          | 5 mg, εφάπαξ δόση                | 2,6-φορές ↑  |
| Γραζοπρεβίρη 200 mg/ ελμπασβίρη 50mg OD, 11 ημέρες  | 10 mg, εφάπαξ δόση               | 2,3-φορές ↑  |
| Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/ πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες  | 5 mg OD, 7 ημερών                | 2,2-φορές ↑  |
| Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες  | 20 mg OD, 7 ημέρες               | 2,1 φορές ↑  |

|   |                         |  |
|---|-------------------------|--|
| Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 75 mg σε 24 ώρες | 20 mg, μονή δόση        | 2 φορές ↑                                      |
| Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες                                   | 80 mg, μονή δόση        | 1,9 φορές ↑                                    |
| <b>Αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης λιγότερο από 2 φορές</b>     |                         |  |
| <b>Αλληλεπιδρόν δοσολογικό σχήμα</b>                                | <b>Δοσολογικό σχήμα</b> | <b>Μεταβολή στην AUC * της ροσουβαστατίνης</b> |
| Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες                                     | 10 mg, μονή 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, μονή δόση        | 1,4 φορές ↑                                    |
| Δρονεδαρόνη 400 mg BID  | Δεν διατίθεται          | 1,4 φορές ↑                                    |
| Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες                                    | 10 mg, μονή δόση        | 1,4 φορές ↑**                                  |
| <b>Μείωση στην AUC της ροσουβαστατίνης</b>                          |                         |  |
| <b>Αλληλεπιδρόν δοσολογικό σχήμα</b>                                | <b>Δοσολογικό σχήμα</b> | <b>Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης</b>  |
| Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 ημέρες               | 10 mg, μονή δόση        | ↔  |
| Αλεγλιταζάρη 0,3 mg, 7 ημέρες                                       | 40 mg, 7 ημέρες         | ↔  |
| Σιλυμαρίνη 140 mg TID, 5 ημέρες                                     | 10 mg, μονή δόση        | ↔  |
| Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 ημέρες                                    | 10 mg, 7 ημέρες         | ↔  |
| Ριφαμπίνη 450 mg OD, 7 ημέρες                                       | 20 mg, μονή δόση        | ↔  |
| Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες                                   | 80 mg, μονή δόση        | ↔  |
| Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες                                   | 80 mg, μονή δόση        | ↔  |
| Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες                                   | 80 mg, μονή δόση        | 20% ↓  |
| Βαϊκαλίνη 50 mg TID, 14 ημέρες                                      | 20 mg, μονή δόση        | 47% ↓  |

\*Τα δεδομένα που δίδονται ως μεταβολή x φορές αντιπροσωπεύουν μία απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της ροσουβαστατίνης χωριστά. Τα δεδομένα που δίδονται ως μεταβολή % αντιπροσωπεύουν την ποσοστιαία διαφορά σχετικά με τη ροσουβαστατίνη χωριστά.

Η αύξηση υποδεικνύεται από το «↑», η μη μεταβολή ως «↔», η μείωση ως «↓»

\*\*Διάφορες μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διενεργηθεί σε διαφορετικές δόσεις ροσουβαστατίνης, στον πίνακα εμφανίζεται η σημαντικότερη αναλογία

AUC = επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, OD = άπαξ ημερησίως, BID = δις ημερησίως, TID = τρις ημερησίως, QID = τετράκις ημερησίως

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το RUSTEZ αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της κύησης και του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

### Κύηση

#### *Ροσουβαστατίνη:*

Καθώς η χοληστερόλη και λοιπά προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο δυνητικός κίνδυνος της αναστολής της HMG-CoA αναγωγάσης αντισταθμίζει το πλεονέκτημα της θεραπείας στη διάρκεια της κύησης. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μία ασθενής καταστεί έγκυος στη διάρκεια της χρήσης του RUSTEZ, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

#### *Εξετιμίμηση:*

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από τη χρήση εξετιμίμης κατά την διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα για τη χρήση της εξετιμίμης ως μονοθεραπεία δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση επιζήμια επίδραση στην κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

#### *Ροσουβαστατίνη:*

Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα στους επίμυες. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της ροσουβαστατίνης στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Εξετιμίμηση:*

Μελέτες σε επίμυες υποδεικνύουν ότι η εξετιμίμηση απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η εξετιμίμηση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η εξετιμίμηση δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων επίμυων, η ροσουβαστατίνη σε υψηλότερες δόσεις έδειξε τοξικότητα των όρχεων σε πιθήκους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Το RUSTEZ δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τον καθορισμό της επίδρασης της ροσουβαστατίνης ή/και της εξετιμίμης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων και τον χειρισμό μηχανημάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να επέλθει ζάλη στη διάρκεια της θεραπείας.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### *Περίληψη του προφίλ ασφαλείας*

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με ροσουβαστατίνη είναι συνήθως ήπιες και παροδικές. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, λιγότερο από το 4% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ροσουβαστατίνη αποσύρθηκαν λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδες, χορηγήθηκε εξετιμίμηση 10 mg ημερησίως μόνη της σε 2396 ασθενείς ή μαζί με στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή μαζί με φenoφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική επίπτωση των παρενεργειών ήταν παρόμοια στην εξετιμίμηση και στο εικονικό φάρμακο. Παρομοίως, το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων εμπειριών ήταν συγκρίσιμο στην εξετιμίμηση και στο εικονικό φάρμακο.

### *Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων*

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατατάσσονται ως ακολούθως: Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες

(<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA           | Συχνές                           | Όχι συχνές      | Σπάνιες  | Πολύ σπάνιες                    | Μη γνωστές   |
|--|----------------------------------|-----------------|--|---------------------------------|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος                 |                                  |                 | θρομβοπενία  |                                 |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                 |                                  |                 | αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου εξανθήματος, κνίδωσης, αναφυλαξίας και, αγγειοιδήματος |                                 |  |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος                                   | σακχαρώδης διαβήτης <sup>1</sup> |                 |  |                                 |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                               |                                  | μειωμένη όρεξη  |  |                                 |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές   |                                  |                 |  |                                 | κατάθλιψη  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | κεφαλαλγία, ζάλη                 | παραίσθησία     |  | πολυνευροπάθεια, απώλεια μνήμης | περιφερική νευροπάθεια διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβάνεται αϋπνία και εφιάλτες) <sup>2</sup> ζάλη <sup>5</sup> , |
| Αγγειακές διαταραχές   |                                  | έξαψη, υπέρταση |  |                                 |  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου |                                  | βήχας           |  |                                 | δύσπνοια   |

|   |   |  |  |                    |   |
|---|---|--|--|--------------------|---|
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού ύ</b>                                  | δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος διάρροια, μετεωρισμός | δυσπεψία, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ξηροστομία, γαστρίτιδα                | παγκρεατίτιδα  |                    |   |
| <b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>                          |   |  | αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών  | ίκτερος, ηπατίτιδα | χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα  |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                  |   | κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση   |  |                    | σύνδρομο Stevens-Johnson πολύμορφο ερύθημα, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> | μυαλγία   | αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον αυχένα οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα | μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας) ραβδομυόλυση Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, Ρήξη μυός |                    | ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια, διαταραχές στους τένοντες, ενίοτε επιπλεκόμενες με ρήξη           |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                     |   |  |  | αιματοουρία        |   |
| <b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>          |   |  |  | γυναίκομαστία      |   |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>            | ασθένεια, κόπωση  | θωρακικό άλγος, άλγος, περιφερικό οίδημα   |  |                    |   |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>   | αυξημένη ALT ή/και AST                                      | αυξημένη CPK του αίματος, αυξημένη   |  |                    |   |

|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
|  |  | γ-γλουτα<br>μυλτρανσφερ<br>άση,<br>δοκιμασία<br>ηπατικής<br>λειτουργίας μη<br>φυσιολογική |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|

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

Όπως και με τους λοιπούς αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο φάρμακο τείνει να είναι δοσοεξαρτώμενη.

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται μέσω εξέτασης με dipstick και κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη. Μεταβολές στην πρωτεΐνη στα ούρα από μηδενική ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο, παρατηρήθηκαν στο <1% των ασθενών κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 και 20 mg και περίπου στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 40 mg. Με τη δόση 20 mg παρατηρήθηκε μία ελάχιστη αύξηση στη μεταβολή από μηδενική ή ίχνη σε +. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία μειώνεται ή εξαφανίζεται αυθόρμητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Ανασκόπηση δεδομένων από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία δεν έχει εντοπίσει αιτιακή συσχέτιση μεταξύ της πρωτεϊνουρίας και της οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου.

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

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και, σπανίως, ραβδομύολυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε όλες τις δόσεις και ιδίως σε δόσεις >20 mg.

Έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα της CK σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπιες, ασυμπτωματικές και παροδικές. Εάν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα (>5xULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις στο ήπαρ: Όπως και με τους λοιπούς αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών σε μικρό αριθμό ασθενών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπιες, ασυμπτωματικές και παροδικές.

*Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:*

- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδίως με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αναφερόμενα ποσοστά ραβδομύολυσης, σοβαρών νεφρικών ενεργειών και σοβαρών ηπατικών ενεργειών (που αποτελούνται κυρίως από αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) είναι υψηλότερα με τη δόση 40 mg ροσουβαστατίνης.

#### *Εργαστηριακές τιμές*

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας, η επίπτωση των κλινικά σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ορού (ALT ή/και AST  $\geq 3X$  ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια για την εξετιμίμπη (0,5%) και το εικονικό φάρμακο (0,3%). Σε μελέτες συγχωρήγησης, η επίπτωση ήταν 1,3% για τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία εξετιμίμπης συγχωρηγούμενη με στατίνη και 0,4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία μόνο με στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικώς ασυμπτωματικές, μη σχετιζόμενες με χολόσταση και επέστρεψαν στις αρχικές τιμές έπειτα από τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνέχεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε CPK  $>10X$  ULN για 4 από 1.674 (0,2%) ασθενείς που ελάμβαναν μόνο εξετιμίμπη έναντι 1 από 786 (0,1%) ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και για 1 από 917 (0,1%) ασθενείς που ελάμβαναν συγχωρηγούμενη εξετιμίμπη με στατίνη έναντι 4 από 929 (0,4%) ασθενείς που ελάμβαναν μόνο στατίνη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση μυοπάθειας ή ραβδομύολυσης σχετιζόμενης με την εξετιμίμπη σε σύγκριση με το αντίστοιχο σκέλος ελέγχου (εικονικό φάρμακο ή μόνο στατίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RUSTEZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

*Ροσουβαστατίνη:* Παρατηρήθηκαν συχνότερες αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10xULN και μυϊκά συμπτώματα έπειτα από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα σε μία κλινική δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με ενήλικες. Κατά τα άλλα, το προφίλ ασφαλείας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο στα παιδιά και τους εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

### *Εξετιμίμψη:*

Σε μια μελέτη με παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγη οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=138), παρατηρήθηκε αύξηση της ALT ή/και της AST ( $\geq 3X$  ULN σε διαδοχικές μετρήσεις) σε ποσοστό 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών υπό εξετιμίμψη, έναντι 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση της CPK ( $\geq 10X$  ULN). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Σε μια χωριστή μελέτη που αφορούσε σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10 ως 17 ετών) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ή/και της AST ( $\geq 3X$  ULN, διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών που ελάμβαναν εξετιμίμψη/σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα μονοθεραπείας σιμβαστατίνης. Οι αριθμοί αυτή ήταν αντίστοιχα 2% (2 ασθενείς) και 0% για την αύξηση της CPK ( $\geq 10X$  ULN). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Αυτές οι κλινικές δοκιμές δεν ήταν κατάλληλες για τη σύγκριση σπανίων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο.

### 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

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμοσθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

### *Εξετιμίμψη*

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση της εξετιμίμψης 50mg/ημερησίως, σε 15 υγιή άτομα έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημερησίως σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία έως και 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Στα ζώα δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ δόσεις χορηγούμενες από το στόμα των 5.000mg/kg εξετιμίμψη σε αρουραίους και σε ποντίκια και 3.000mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με εξετιμίμψη. Οι περισσότερες δεν έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές.

### *Ροσουβαστατίνη*

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ηπατικής λειτουργίας και CK. Η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να προσδώσει κάποιο όφελος.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων, αναστολείς HMG CoA αναγωγάσης σε συνδυασμό με λοιπούς παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων, ροσουβαστατίνη και εξετιμίμπη, κωδικός ATC: C10BA06

Το RUSTEZ περιέχει εξετιμίμπη και ροσουβαστατίνη, δυο δραστικές ουσίες που χαμηλώνουν τα επίπεδα λιπιδίων με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης. Το RUSTEZ μειώνει τα αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (total-C), LDL-C, απολιποπρωτεΐνης Β (Apo B), τριγλυκεριδίων (TG) και μη υψηλού μοριακού βάρους χοληστερόλης (non-HDL-C) και αυξάνει την υψηλού μοριακού βάρους χοληστερόλη (HDL-C) μέσω διπλής αναστολής της απορρόφησης και της σύνθεσης της χοληστερόλης.

### *Ροσουβαστατίνη*

#### Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι επιλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου μείωσης ρυθμού που μετατρέπει το 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο συνένζυμο Α σε άλας μεβαλονικού οξέος, τον πρόδρομο της χοληστερόλης. Το κυρίως σημείο δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο στόχος για τη μείωση της χοληστερόλης.

Η ροσουβαστατίνη αυξάνει τον αριθμό των ηπατικών υποδοχέων της LDL στην κυτταρική επιφάνεια, βελτιώνοντας την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL και αναστέλλει την ηπατική σύνθεση VLDL, μειώνοντας, έτσι, τον συνολικό αριθμό σωματιδίων VLDL και LDL.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ροσουβαστατίνη μειώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης, μειώνει την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), την μη HDL-χοληστερόλη, την VLDL-χοληστερόλη, τα VLDL-τριγλυκερίδια και αυξάνει την ApoA-I (βλ. Πίνακα 1). Η ροσουβαστατίνη μειώνει, επίσης, τις αναλογίες LDL-χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη, ολική χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη, μη HDL-χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη και ApoB/ApoA-I.

#### Ανταπόκριση στη δόση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa και IIb) (προσαρμοσμένη μέση ποσοστιαία μεταβολή από αρχική τιμή)

| Δόση             | N  | LDL-C | Ολική-C | HDL-C | TG  | μηHDL-C | ApoB | ApoA-I |
|------------------|----|-------|---------|-------|-----|---------|------|--------|
| Εικονικό φάρμακο | 13 | -7    | -5      | 3     | -3  | -7      | -3   | 0      |
| 5 mg             | 17 | -45   | -33     | 13    | -35 | -44     | -38  | 4      |
| 10 mg            | 17 | -52   | -36     | 14    | -10 | -48     | -42  | 4      |
| 20 mg            | 17 | -55   | -40     | 8     | -23 | -51     | -46  | 5      |
| 40 mg            | 18 | -63   | -46     | 10    | -28 | -60     | -54  | 0      |

Θεραπευτική επίδραση λαμβάνεται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται έως τις 4 εβδομάδες και διατηρείται στο εξής.

### *Εξετιμίμπη*

#### Μηχανισμός δράσης

Η εξετιμίμπη ανήκει σε μία νέα κατηγορία ουσιών για τη μείωση των λιπιδίων που αναστέλλουν επιλεκτικά την απορρόφηση της χοληστερόλης και των σχετικών φυτικών στερολών στο έντερο. Η εξετιμίμπη είναι δραστική από του στόματος και διαθέτει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από τις λοιπές κατηγορίες ουσιών για τη μείωση της χοληστερόλης (π.χ. στατίνες, ρυθμιστικών χολικού οξέος [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στερόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμπης είναι ο μεταφορέας στερολών, η πρωτεΐνη Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), η οποία είναι υπεύθυνη για την εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών.

Η εξετιμίμπη εντοπίζεται στη μικρολαχνωτή παρυφή του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την

απορρόφηση της χοληστερόλης, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση στην παροχή εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μαζί αυτοί οι διακριτοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματική δράση για τη μείωση της χοληστερόλης. Σε κλινική μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η Εζετιμίμη ανέστειλε την απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο κατά 54%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Διενεργήθηκε μία σειρά προκλινικών μελετών για τον καθορισμό της επιλεκτικότητας της εζετιμίμης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εζετιμίμη ανέστειλε την απορρόφηση της [<sup>14</sup>C]-χοληστερόλης χωρίς καμία επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών οξέων, της προγεστερόνης, της αιθινυλοιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και D.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ποικίλει άμεσα σε σχέση με το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης και αντίστροφα σε σχέση με το επίπεδο της HDL-χοληστερόλης. Η χορήγηση εζετιμίμης μαζί με στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ).

#### *Συγχορήγηση ροσουβαστατίνης-εζετιμίμης*

##### Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια διάρκειας 6 εβδομάδων, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, παραλλήλων ομάδων κλινική δοκιμή αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της εζετιμίμης (10 mg) που προστέθηκε σε σταθερή θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι της αύξησης δόσης της ροσουβαστατίνης από 5 σε 10 mg ή από 10 σε 20 mg (n=440). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η προσθήκη της εζετιμίμης σε σταθερή ροσουβαστατίνη 5 mg ή 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 21%. Αντιθέτως, ο διπλασιασμός της ροσουβαστατίνης σε 10 mg ή 20 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 5,7% (διαφορά μεταξύ ομάδων της τάξεως του 15,2%, p<0,001). Μεμονωμένα, η εζετιμίμη συν ροσουβαστατίνη 5 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ό,τι η ροσουβαστατίνη 10 mg (12,3% διαφορά, p<0,001) και η εζετιμίμη συν ροσουβαστατίνη 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ό,τι η ροσουβαστατίνη 20 mg (17,5% διαφορά, p<0,001).

Μια διάρκειας 6 εβδομάδων, τυχαίοποιημένη (n=469) μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ροσουβαστατίνης 40 mg μόνη της ή σε συνδυασμό με εζετιμίμη 10 mg σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας καρδιακής νόσου (n=469). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ελάμβαναν ροσουβαστατίνη/εζετιμίμη από ό,τι ροσουβαστατίνη μόνον επέτυχαν τον στόχο ATP III LDL χοληστερόλης (<100 mg/dl, 94,0% έναντι 79,1%, p <0,001). Η ροσουβαστατίνη 40 mg ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση του προφίλ αθηρογόνων λιπιδίων σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Μια τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, διάρκειας 12 εβδομάδων μελέτη διερεύνησε το επίπεδο μείωσης της LDL σε κάθε σκέλος θεραπείας (ροσουβαστατίνη 10 mg συν εζετιμίμη 10 mg, ροσουβαστατίνη 20 mg/εζετιμίμη 10 mg, σιμβαστατίνη 40/εζετιμίμη 10 mg, σιμβαστατίνη 80/εζετιμίμη 10 mg). Η μείωση από τις αρχικές τιμές με τους συνδυασμούς ροσουβαστατίνης χαμηλής δόσης ήταν 59,7%, σημαντικά υψηλότερο από τους συνδυασμούς σιμβαστατίνης χαμηλής δόσης, 55,2% (p<0,05). Η θεραπεία με τον συνδυασμό ροσουβαστατίνης υψηλής δόσης μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 63,5% σε σύγκριση με τη μείωση κατά 57,4% που επετεύχθη με τον συνδυασμό σιμβαστατίνης υψηλής δόσης (p<0,001).

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τον σταθερό συνδυασμό ροσουβαστατίνης + εζετιμίμης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία αυξημένης χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### *Συνδυασμένη θεραπεία ροσουβαστατίνης και εζετιμίμης*

Η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης 10 mg και εζετιμίμης 10 mg είχε ως αποτέλεσμα αύξηση

κατά 1,2 φορές της AUC της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της εξετιμίμπης.

#### Ροσουβαστατίνη

Απορρόφηση: Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 20%.

Κατανομή: Η ροσουβαστατίνη απορροφάται εκτεταμένα στο ήπαρ, το οποίο είναι το κύριο σημείο σύνθεσης της χοληστερόλης και της κάθαρσης της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της ροσουβαστατίνης είναι κατά προσέγγιση 134 L. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης δεσμεύεται σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός: Η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες *In vitro* μεταβολισμού με χρήση ανθρώπινων ηπατικών κυττάρων υποδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι κακό υπόστρωμα για μεταβολισμό που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κύριο εμπλεκόμενο ισοένζυμο, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που εντοπίστηκαν ήταν οι μεταβολίτες N-δεσμεθυλο- και λακτόνης. Ο N-δεσμεθυλο- μεταβολίτης είναι περίπου κατά 50% λιγότερο ενεργός από τη ροσουβαστατίνη ενώ η μορφή της λακτόνης θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για περισσότερο από το 90% της δραστηριότητας αναστολής της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής.

Αποβολή: Περίπου το 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα (αποτελούμενο από απορροφημένη και μη απορροφημένη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα.

Περίπου το 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής δεν αυξάνεται σε μεγαλύτερες δόσεις. Η γεωμετρική μέση κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με τους λοιπούς αναστολείς HMG-CoA αναγωγής, η ηπατική πρόσληψη της ροσουβαστατίνης εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Αυτός ο μεταφορέας είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της ροσουβαστατίνης.

Γραμμικότητα: Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη αυξάνει ανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχουν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους έπειτα από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική επίδραση για ηλικία ή φύλο στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με αυτήν των ενήλικων εθελοντών (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

Φυλή: Φαρμακοκινητικές μελέτες υποδεικνύουν μία αύξηση κατά περίπου 2 φορές στην AUC και  $C_{max}$  σε Ασιάτες ασθενείς (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιπινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σύγκριση με τους Καυκάσιους. Οι Ασιάτες με προέλευση από την Ινδία επιδεικνύουν αύξηση κατά 1,3 φορές στη μέση AUC και  $C_{max}$ .

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν κατέδειξε κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ομάδων με καυκάσια και αφρικανική καταγωγή.

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε μία μελέτη σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στη συγκέντρωση ροσουβαστατίνης στο πλάσμα ή στον N-δεσμεθυλο- μεταβολίτη. Οι ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια ( $Cr_{Cl} < 30$  ml/min) είχαν αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα κατά 3 φορές και αύξηση της συγκέντρωσης N-δεσμεθυλο- μεταβολίτη κατά 9 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς σε σταθερή κατάσταση που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ήταν κατά 50% υψηλότερες σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές.

Ηπατική δυσλειτουργία: Σε μία μελέτη σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας δεν

υπήρχαν στοιχεία αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh 7 ή παρακάτω. Ωστόσο, δύο ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh 8 και 9 εμφάνισαν αύξηση στη συστηματική έκθεση κατά τουλάχιστον 2 φορές σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερη βαθμολογία Child-Pugh.

Δεν υπάρχει εμπειρία με ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh άνω του 9.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Η διάθεση των αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, εμπλέκει 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 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. Αυτός ο συγκεκριμένος προσδιορισμός γονότυπων δεν έχει καταδειχθεί στην κλινική πρακτική, αλλά για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν αυτούς τους συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη δόση RUSTEZ.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δύο μελέτες φαρμακοκινητικής με τη ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη σε μορφή δισκίων) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10-17 ή 6-17 ετών (συνολικά 214 ασθενείς), έδειξαν ότι η έκθεση των παιδιατρικών ασθενών φαίνεται συγκρίσιμη ή χαμηλότερη από την έκθεση των ενηλίκων ασθενών. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη ως προς τη δόση και τον χρόνο επί μια περίοδο 2 ετών.

#### Εξετιμίμηση

Απορρόφηση: Μετά την από στόματος χορήγηση, η εξετιμίμηση απορροφάται ταχέως και γίνεται εκτεταμένη σύζευξή της σε φαρμακολογικά δραστικό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) επέρχονται εντός 1 έως 2 ωρών για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης και 4 έως 12 ωρών για την εξετιμίμηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμησης δεν μπορεί να καθοριστεί καθώς η ουσία είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε υδαρή μέσα κατάλληλα προς έγχυση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα υψηλά σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά) δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμησης από στόματος. Η εξετιμίμηση μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή: Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης δεσμεύονται κατά 99,7% και 88 έως 92% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, αντιστοίχως.

Βιομετασχηματισμός: Η εξετιμίμηση μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και το ήπαρ μέσω σύζευξης με γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) και επακόλουθη χολική απέκκριση. Έχει παρατηρηθεί ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης είναι τα κύρια συστατικά παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύονται στο πλάσμα και αποτελούν περίπου το 10 με 20% και το 80 με 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντιστοίχως. Τόσο η εξετιμίμηση όσο και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με στοιχεία σημαντικής εντεροηπατικής ανακύκλωσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης είναι περίπου 22 ώρες.

Αποβολή: Μετά την από στόματος χορήγηση <sup>14</sup>C-εξετιμίμησης (20 mg) σε ανθρώπους ασθενείς, η συνολική εξετιμίμηση ευθυνόταν για περίπου το 93% της ολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου το 78% και το 11% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανέκυπτε στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα, σε μία περίοδο συλλογής 10 ημερών. Έπειτα από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Οι συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμησης στο πλάσμα είναι περίπου 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (≥65 ετών) από ό,τι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-χοληστερόλης και το προφίλ ασφαλείας είναι συγκρίσιμα μεταξύ ηλικιωμένων και νέων ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με εξετιμίμηση. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για

τους ηλικιωμένους.

Οι συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμης στο πλάσμα είναι ελαφρώς υψηλότερες (περίπου 20%) στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες. Η μείωση της LDL-χοληστερόλης και το προφίλ ασφαλείας είναι συγκρίσιμα μεταξύ ανδρών και γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία με εξετιμίμη. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης βάσει φύλου.

Νεφρική δυσλειτουργία: Έπειτα από μονή δόση 10 mg εξετιμίμης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση κάθαρση κρεατινίνης [CrCl]  $\leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμη είχε αυξηθεί κατά 1,5 φορές, σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές (n=9). Αυτό το αποτέλεσμα δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτήν τη μελέτη (μετά από μεταμόσχευση νεφρού και λήψη πολλαπλών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης κυκλοσπορίνης) εμφάνιζε έκθεση στη συνολική εξετιμίμη αυξημένη κατά 12 φορές.

Ηπατική δυσλειτουργία: Έπειτα από μονή δόση 10 mg εξετιμίμης, η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμη αυξήθηκε κατά περίπου 1,7 φορές σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh 5 ή 6), σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες. Σε μία μελέτη διάρκειας 14 ημερών, πολλαπλών δόσεων (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh 7 έως 9), η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμη ήταν αυξημένη κατά προσέγγιση κατά 4 φορές την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για τους ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh >9), δεν συνιστάται το RUSTEZ για αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμης είναι παρόμοια σε παιδιά ηλικίας  $\geq 6$  ετών και στους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία φαρμακοκινητικής για τον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας <6 ετών. Η κλινική εμπειρία από τους παιδιατρικούς και τους εφήβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) και σιτοστερολαιμία.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες συγχρόνησης εξετιμίμης με στατίνες οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά τυπικά συσχετιζόμενες με τις στατίνες. Ορισμένες από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες από όσες παρατηρήθηκαν στη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό οφείλεται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της συγχωρηγούμενης θεραπείας. Δεν επήλθαν τέτοιες αλληλεπιδράσεις στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε επίμνες μόνον μετά την έκθεση σε δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους (περίπου 20 φορές ανώτερη του επιπέδου AUC για τις στατίνες και 500 έως 2.000 φορές ανώτερη του επιπέδου AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

Σε μία σειρά δοκιμών *in vivo* και *in vitro* η εξετιμίμη, χορηγούμενη μόνη της ή συγχωρηγούμενη με στατίνες, δεν κατέδειξε γονοτοξική ικανότητα. Οι μακροπρόθεσμες εξετάσεις καρκινογόνου δράσης για την εξετιμίμη ήταν αρνητικές.

Η συγχωρήγηση εξετιμίμης και στατινών δεν είχε τερατογόνο δράση στους επίμνες. Σε κυοφορούντες κόνικλους, παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών ανωμαλιών (σύμφυση θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων).

Ροσουβαστατίνη: Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Δεν έχουν αξιολογηθεί συγκεκριμένες εξετάσεις για την επίδραση στο hERG. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης είχαν ως ακολούθως: σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές ηπατικές μεταβολές που πιθανόν να οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης σε ποντικούς, επίμνες και σε μικρότερο βαθμό με επίδραση στην χοληδόχο κύστη σε κύνες, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπροσθέτως, σε πιθήκους και κύνες παρατηρήθηκε τοξικότητα στους όρχεις σε μεγαλύτερες δόσεις. Η αναπαραγωγική

τοξικότητα ήταν εμφανής σε επίμυες, με μειωμένους αριθμούς νεογνών ανά κύηση, βάρος νεογνών και επιβίωση νεογνών που παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις στη μητέρα, ενώ οι συστηματικές εκθέσεις ήταν υψηλότερες κατά αρκετές φορές άνω του επιπέδου θεραπευτικής έκθεσης.

*Εξετιμίμηση:* Οι μελέτες σε ζώα για τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμης δεν κατέδειξαν όργανα στόχους για τοξική επίδραση. Σε κύνες που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση για τέσσερις εβδομάδες ( $\geq 0,03$  mg/kg/ημέρα) η συγκέντρωση της χοληστερόλης στην κυστική χολή αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μελέτη διάρκειας ενός έτους σε κύνες χορηγήθηκαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση χολολιθίασης ή άλλων επιδράσεων στο ήπαρ και στις χοληφόρους οδούς. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τους ανθρώπους παραμένει άγνωστη. Χολολιθογενετικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η εξετιμίμηση δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων επίμυων, ούτε βρέθηκε ότι έχει τερατογόνο δράση στους επίμυες ή κονίκλους ούτε και επηρέασε την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμηση διαπερνούσε τον πλακουντιακό φραγμό σε κυοφορούντες επίμυες και κονίκλους που ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση της εξετιμίμης με λοβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη  
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελόζη (E468)  
Ποβιδόνη  
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη 102  
Υπρομελλόζη 2910 (E464)  
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο  
Στεατικό μαγνήσιο (E470)

#### Επικάλυψη δισκίου

RUSTEZ 5mg/10mg – Opadry Yellow 02F220026 που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη 2910 (E464)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Τάλκης (E553b)  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

RUSTEZ 10mg/10mg – Opadry Beige 02F270003 που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη 2910 (E464)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)  
Τάλκης (E553b)

RUSTEZ 20mg/10mg – VIVACOAT PC-2P-308 που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη 6 (E464)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Τάλκης (E553b)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

RUSTEZ 10mg/10mg – Opadry White OY-L-28900 που αποτελείται από:

Μονοϋδρική λακτόζη  
Υπρομελλόζη 2910 (E464)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

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

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες των 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες (blisters) OPA/Al/PVC//Al που συσκευάζονται σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
MEDIAPHARM ΕΠΕ  
Αθηνάς 22, Γέρακας 15344, Αττική

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**