

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRESTOR - οδηγίες από THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Crestor 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Crestor 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Crestor 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Crestor 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

5 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη). Κάθε δισκίο περιέχει 94,88 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

10 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη). Κάθε δισκίο περιέχει 91,3 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

20 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη). Κάθε δισκίο περιέχει 182,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

40 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη). Κάθε δισκίο περιέχει 168,32 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

5 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.
Στρογγυλά, κίτρινου χρώματος δισκία, με την εκτύπωση “ZD4522” και “5” στη μία όψη και χωρίς εκτύπωση στην άλλη.

10 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.
Στρογγυλά, ροζ χρώματος δισκία, με την εκτύπωση “ZD4522” και “10” στη μία όψη και χωρίς εκτύπωση στην άλλη.

20 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.
Στρογγυλά, ροζ χρώματος δισκία, με την εκτύπωση “ZD4522” και “20” στη μία όψη και χωρίς εκτύπωση στην άλλη.

40 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.
Οβάλ, ροζ χρώματος δισκία, με την εκτύπωση “ZD4522” στη μία όψη και “40” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Ια, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου ΙΙb) ως συμπλήρωμα της διαίτας, όταν η ανταπόκριση στη διαίτα και άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκής.

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα της διαίτας και άλλων θεραπειών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση της LDL) ή εάν αυτές οι θεραπείες δεν είναι κατάλληλες.

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων

Πρόληψη των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που εκτιμάται ότι είναι υψηλού κινδύνου για το πρώτο καρδιαγγειακό σύμβαμα (βλ. παράγραφο 5.1), ως συμπλήρωμα της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί στην καθιερωμένη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης, την οποία πρέπει να συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον στόχο της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενή, χρησιμοποιώντας τις ισχύουσες συναινετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Το Crestor μπορεί να χορηγείται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 ή 10 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως τόσο για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με στατίνες όσο και για τους ασθενείς που αλλάζουν από άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Για την επιλογή της δόσης έναρξης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το επίπεδο χοληστερόλης κάθε ασθενή και ο μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος, καθώς και ο ενδεχόμενος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παρακάτω). Προσαρμογή της δόσης στο επόμενο επίπεδο δόσης μπορεί να γίνει μετά από 4 εβδομάδες, εάν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 5.1). Λόγω του αυξημένου ποσοστού αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δόση των 40 mg σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.8), μια τελική τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση των 40 mg θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ιδιαίτερα σε εκείνους με οικογενή υπερχοληστερολαιμία), οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν το στόχο θεραπείας τους με 20 mg, και στους οποίους θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται η επίβλεψη ειδικού κατά την έναρξη της δόσης των 40 mg.

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική χρήση θα πρέπει να διεξάγεται μόνο από ειδικούς.

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

Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

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

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

Η τιτλοποίηση θα πρέπει να διεξάγεται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να τίθενται στην καθιερωμένη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης πριν από την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η δίαιτα αυτή θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

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

Συνιστάται δόση έναρξης των 5 έως 10 mg άπαξ ημερησίως ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και την προηγούμενη χρήση στατινών. Η τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως θα πρέπει να διεξάγεται ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να τίθενται στην καθιερωμένη διαίτα μείωσης της χοληστερόλης πριν από έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η διαίτα αυτή θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

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

Το δισκίο των 40 mg δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Παιδιά μικρότερα των 6 ετών

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

Χρήση σε ηλικιωμένους

Συνιστάται δόση έναρξης 5 mg σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται άλλη προσαρμογή της δόσης σε σχέση με την ηλικία.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min) είναι 5 mg. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Crestor σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπήρξε αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Εντούτοις, παρατηρήθηκε αυξημένη συστηματική έκθεση σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 8 και 9 (βλ. παράγραφο 5.2). Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh άνω του 9. Το Crestor αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε Ασιάτες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg για ασθενείς Ασιατικής καταγωγής. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Οι γονότυποι SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC και ABCG2 (BCRP) c.421AA έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν τον γονότυπο c.521CC ή c.421AA, συνιστάται η μισή από την συνήθως συνιστώμενη δόση και μια μέγιστη δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Δοσολογία σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος μυοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) είναι αυξημένος όταν το Crestor χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω αλληλεπιδράσεων με αυτές τις πρωτεΐνες μεταφορείς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τικαγρελόρη 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 εξετάζονται εναλλακτικές φαρμακευτικές αγωγές, και, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Crestor. Σε καταστάσεις όπου η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Crestor είναι αναπόφευκτη, το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και οι δοσολογικές προσαρμογές του Crestor θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη ροσουβαστατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων ανεξήγητων, επίμονων αυξήσεων των τρανσαμινασών στον ορό και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών στον ορό που υπερβαίνει 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN).
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συνδυασμό σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη.
- κατά τη διάρκεια της κύησης και γαλουχίας και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομυόλυση. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται:

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

(βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στους Νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις Crestor, ιδίως 40 mg, όπου ήταν παροδική ή διαλείπουσα στις περισσότερες περιπτώσεις. Η πρωτεϊνουρία δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί προγνωστικό οξείας ή εξελισσόμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Το ποσοστό αναφοράς για σοβαρά νεφρικά συμβάματα κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερο στη δόση των 40 mg. Θα πρέπει να εξετάζεται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνήθους παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με τη δόση 40 mg.

Επιδράσεις στους Σκελετικούς Μύες

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και, σπάνια, ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Crestor με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις >20 mg. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις ραβδομύολυσης 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 θα πρέπει να δίνεται προσοχή με τη συνδυασμένη χρήση τους.

Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, το ποσοστό αναφοράς της ραβδομύολυσης που σχετίζεται με το Crestor κατά τη χρήση του μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερο στη δόση των 40 mg.

Μέτρηση της Κρεατινικής Κινάσης

Η Κρεατινική Κινάση (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε εύλογης εναλλακτικής αιτίας αύξησης της CK, η οποία μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στην 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, η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει.

Πριν από τη Θεραπεία

Το Crestor, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομύολυση. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται:

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

Σε αυτούς τους ασθενείς, ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN), η θεραπεία δε 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 σχετίζεται με αίσθημα κακουχίας ή πυρετό. Τα επίπεδα της CK θα πρέπει να μετρώνται σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (>5xULN) ή εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι ≤5xULN). Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης του Crestor ή εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται. Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένη κρεατινική κινάση στον ορό, τα οποία επιμένουν ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε λίγες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis ή μυασθένεια των οφθαλμών (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση

επιδείνωσης των συμπτωμάτων, το Crestor πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί υποτροπές κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

Σε κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν δόση Crestor 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 γεμφιβροζίλης, της κυκλοσπορίνης, του νικοτινικού οξέος, των αντιμυκητιασικών αζόλης, των αναστολέων πρωτεάσης και των μακρολιδικών αντιβιοτικών. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Συνεπώς, ο συνδυασμός Crestor και γεμφιβροζίλης δε συνιστάται. Το όφελος από περαιτέρω μεταβολές των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Crestor με φιβράτες ή νιασίνη θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των δυνητικών κινδύνων αυτών των συνδυασμών. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Το Crestor δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστηματικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς όπου η χρήση συστηματικού φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακοπεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανάτων) 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 στατίνες μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για συγχωρήγηση Crestor με φουσιδικό οξύ θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Το Crestor δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε κανέναν ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή προδιαθέτει σε ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας ως επακόλουθο ραβδομυόλυσης (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζων χειρουργική επέμβαση, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ή μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις).

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες θα μπορούσαν να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με τη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.8). 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, το Crestor θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και θα πρέπει να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία.

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση, όπως SJS ή DRESS με τη χρήση Crestor, δεν πρέπει να ξεκινήσει ποτέ ξανά θεραπεία με Crestor σε αυτόν τον ασθενή.

Επιδράσεις στο Ήπαρ

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, το Crestor 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. Το Crestor θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών στον ορό είναι μεγαλύτερο από 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Το ποσοστό αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνιστανται κυρίως σε αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερο στη δόση των 40 mg.

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

Φυλή

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

Αναστολείς Πρωτεάσης

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

Δυσανεξία στη Λακτόζη

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

Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδίως με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικότερης 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 υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η τυπική 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 σακχαρώδη διαβήτη ήταν 2,8% στη ροσουβαστατίνη και 2,3% στο εικονικό φάρμακο, κυρίως σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής αύξησης (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).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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 του Crestor με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

Κυκλοσπορίνη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με Crestor 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). Το Crestor 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 αλληλεπίδρασης 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 και της C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση του Crestor και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων της πρωτεάσης μπορεί να εξεταστεί μετά από προσεκτική εκτίμηση προσαρμογών της δόσης του Crestor με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

Τικαγρελόρη: Η τικαγρελόρη αναστέλλει τον μεταφορέα BCRP, προκαλώντας αύξηση 2,6 φορές στην AUC της ροσουβαστατίνης, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη της πρόληψης σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χρήση της ροσουβαστατίνης και οι κίνδυνοι από τις αυξημένες συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα.

Γεμφιβροζίλη και άλλα προϊόντα μείωσης των λιπιδίων: Η ταυτόχρονη χρήση Crestor και γεμφιβροζίλης είχε ως αποτέλεσμα διπλασιασμό των C_{max} και AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων, δεν αναμένεται σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη φαινοφιβράτη, ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιβράτη, άλλες φιβράτες και δόσεις νιασίνης (νικοτινικό οξύ) που μειώνουν τα λιπίδια (> ή ίσες με 1 g/ημέρα), αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, πιθανώς διότι μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να ξεκινούν με δόση 5 mg.

Εξετιμίμπη: Η ταυτόχρονη χρήση 10 mg Crestor και 10 mg εξετιμίμπης είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,2 φορές σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα (Πίνακας 1). Δεν μπορεί να αποκλειστεί η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ του Crestor και της εξετιμίμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα: Η ταυτόχρονη χορήγηση Crestor με αντιόξινο εναιώρημα που περιείχε υδροξείδιο του αργιλίου και του μαγνησίου, είχε ως αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά περίπου 50%. Η επίδραση αυτή μετριασθηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το Crestor. Η κλινική συνάφεια της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Ερυθρομυκίνη: Η ταυτόχρονη χρήση Crestor και ερυθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC κατά 20% και τη μείωση της C_{max} της ροσουβαστατίνης 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 ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη είναι πτωχό υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ως αποτέλεσμα του μεταβολισμού που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σχετικές 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 Crestor με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση σε ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να γίνει προσαρμογή των δόσεων του Crestor. Ξεκινήστε με μια δόση Crestor 5 mg άπαξ ημερησίως εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2πλάσια ή μεγαλύτερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση του Crestor θα πρέπει να προσαρμόζεται έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην είναι πιθανόν να υπερβαίνει εκείνη της ημερήσιας δόσης 40 mg του Crestor που λαμβάνεται χωρίς αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα, για παράδειγμα μια δόση 20 mg Crestor με γεμιφιβροζίλη (αύξηση κατά 1,9 φορές), και μια δόση 10 mg Crestor με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (αύξηση κατά 3,1 φορές).

Εάν παρατηρηθεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν αυξάνει την AUC της ροσουβαστατίνης λιγότερο από 2 φορές, η δόση έναρξης δεν χρειάζεται να μειωθεί, αλλά πρέπει να λαμβάνεται προσοχή εάν αυξάνεται η δόση του Crestor πάνω από 20 mg.

Πίνακας 1. Επίδραση των συγχωρηγούμενων 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 αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC της ροσουβαστατίνης*
Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη (400 mg-100 mg-100 mg) + Βοξιλαπρεβίρη (100 mg) άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	7,4 φορές ↑
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημέρες	7,1 φορές ↑
Δαρολουνταμίδη 600 mg BID, 5 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	5,2 φορές ↑
Ρεγοραφενίμπη 160 mg OD, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	3,8 φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1 φορές ↑
Ροξαδουστάτη 200 mg QOD	10 mg, εφάπαξ δόση	2,9 φορές ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	2,7 φορές ↑
Μομελοτινίμπη 200 mg OD, 6 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,7 φορές ↑
Τικαγρελόρη 90 mg BID, 2 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,6 φορές ↑

Ομπιτασβίρη 25 mg/παριταπρεβίρη 150 mg/ Ριτοναβίρη 100 mg OD/ ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	2,6 φορές ↑
Τεριφλουνομίδη, Λεφλουνομίδη	Μη διαθέσιμο	2,5 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 ημέρες	2,2 φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Καπματινίμπη 400 mg BID	10 mg, εφάπαξ δόση	2,1 φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από 75 mg σε 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2 φορές ↑
Φοσταματινίμπη 100 mg δυο φορές ημερησίως	20 mg, εφάπαξ δόση	2,0 φορές ↑
Ταφαμίδη 61 mg BID τις Ημέρες 1 & 2, ακολουθείται από OD τις Ημέρες 3 έως 9	10 mg, εφάπαξ δόση	2,0 φορές ↑
Φεβουξοστάτη 120 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Γεμφιβροζύλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης λιγότερο από 2 φορές		
Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC της ροσουβαστατίνης*
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 ↑
Δρонеδαρόνη 400 mg BID	Μη διαθέσιμο	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑**
Εζετιμίμπη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg, OD, 14 ημέρες	1,2 φορές ↑**
Μείωση στην AUC της ροσουβαστατίνης		
Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή της AUC της ροσουβαστατίνης*
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 συγχωρήγησης και της μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη. Τα δεδομένα που αναφέρονται ως % μεταβολή αντιπροσωπεύουν την % διαφορά σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη.

Η αύξηση επισημαίνεται ως «↑», η μείωση ως «↓».

** Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες αλληλεπίδρασης σε διαφορετικές δοσολογίες Crestor, ο πίνακας παρουσιάζει την πιο σημαντική αναλογία

AUC = επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, OD = άπαξ ημερησίως, BID = δυο φορές ημερησίως,

TID = τρεις φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως

QOD = κάθε δεύτερη μέρα.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα/συνδυασμοί δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην αναλογία AUC της ροσουβαστατίνης κατά τη συγχωρήγηση:

Αλεγλιταζάρη 0,3 mg δοσολογία για 7 ημέρες, Φαινοφιβράτη 67 mg δοσολογία TID για 7 ημέρες,

Φλουκοναζόλη 200 mg δοσολογία OD για 11 ημέρες, Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg

δοσολογία BID για 8 ημέρες, Κετοκοναζόλη 200 mg δοσολογία BID για 7 ημέρες, Ριφαμπίνη 450 mg

δοσολογία OD για 7 ημέρες, Σιλυμαρίνη 140 mg δοσολογία TID για 5 ημέρες.

Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας ή η ανοδική τιτλοποίηση της δοσολογίας του Crestor σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (International Normalised Ratio - INR). Η διακοπή ή η καθοδική τιτλοποίηση του Crestor μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση του INR. Σε τέτοιες καταστάσεις, είναι επιθυμητή η κατάλληλη παρακολούθηση του INR.

Από του στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT): Η ταυτόχρονη χρήση Crestor και από του στόματος αντισυλληπτικό είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα όταν επιλέγονται οι δόσεις των από του στόματος αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα Crestor και HRT, συνεπώς, 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 σχετική αλληλεπίδραση με τη διγοξίνη.

Φουσιδικό Οξύ: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ροσουβαστατίνη και φουσιδικό οξύ. Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ενδέχεται να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός, ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστος. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με συστηματικό φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με Crestor θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. **Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.**

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Crestor αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Κύηση

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 αντισταθμίζει το πλεονέκτημα της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της χρήσης αυτού του προϊόντος, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Γαλουχία

Περιορισμένα δεδομένα από δημοσιευμένες αναφορές δείχνουν ότι η Ροσουβαστατίνη υπάρχει στο μητρικό γάλα. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων. Λόγω του μηχανισμού δράσης του Crestor, υπάρχει πιθανός κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος. Το Crestor αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν γνωστές επιδράσεις στη γονιμότητα μετά τη χρήση της ροσουβαστατίνης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον προσδιορισμό της επίδρασης του Crestor στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Crestor 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.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με το Crestor είναι συνήθως ήπιες και παροδικές. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, λιγότερο από το 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Crestor, αποχώρησαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με βάση τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία, ο κάτωθι πίνακας παρουσιάζει το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ροσουβαστατίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει δεδομένων από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανο-		

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
			μένου του αγγειοιδήματος		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σακχαρώδης διαβήτης ¹				
Ψυχιατρικές διαταραχές					Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη			Πολυνευροπάθεια Απώλεια μνήμης	Περιφερική νευροπάθεια Διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και εφιαλτών) Μυασθένεια gravis
Οφθαλμικές διαταραχές					Μυασθένεια των οφθαλμών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					Βήχας Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Ναυτία Κοιλιακό άλγος		Παγκρεατίτιδα		Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Ήκτερος Ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση			Σύνδρομο Stevens-Johnson Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία		Μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) Ραβδομυόλυση Σύνδρομο	Αρθραλγία	Διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης Ανοσολογικά

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
			προσομοιάζουν με λύκο Ρήξη μυός		διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση				Οίδημα

¹ Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 5,6$ 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 τείνει να είναι δόσοεξαρτώμενη.

Επιδράσεις στους Νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Crestor. 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. Μια μικρή αύξηση στη μεταβολή από μηδενική ή ίχνη σε + παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία μειώνεται ή εξαφανίζεται αυθόρμητα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Η ανασκόπηση δεδομένων κλινικών δοκιμών και η εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά μέχρι σήμερα δεν έχει εντοπίσει αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην πρωτεϊνουρία και την οξεία ή εξελισσόμενη νεφρική νόσο.

Αιματουρία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Crestor 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, ραβδομυόλυση με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Crestor με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις >20 mg.

Δόσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα CK έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα ($>5 \times \text{ULN}$), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις στο Ήπαρ: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, δόσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπιες, ασυμπτωματικές και παροδικές.

Έχουν αναφερθεί τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα με ορισμένες στατίνες:

Σεξουαλική δυσλειτουργία

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

Τα ποσοστά αναφοράς της ραβδομυόλυσης, των σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που αποτελούνται κυρίως από αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) είναι υψηλότερα στη δόση των 40 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10xULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μία κλινική δοκιμή 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4). Από άλλες απόψεις, το προφίλ ασφάλειας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση 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 είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης
Κωδικός ATC: C10A A07

Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό και που μετατρέπει το 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ συνένζυμο Α 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 ηπατικών LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων, ενισχύοντας την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL και αναστέλλει την ηπατική σύνθεση της VLDL, μειώνοντας έτσι τον συνολικό αριθμό των VLDL και LDL σωματιδίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Crestor μειώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Μειώνει επίσης την ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και αυξάνει την ApoA-I (βλ. Πίνακα 3). Το Crestor μειώνει επίσης τις αναλογίες LDL-C/HDL-C, ολική C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Πίνακας 3 Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Πα και Πb) (προσαρμοσμένη μέση ποσοστιαία μεταβολή από τις αρχικές τιμές)

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

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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Crestor είναι αποτελεσματικό σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, ανεξάρτητα από φυλή, φύλο ή ηλικία και σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως διαβητικοί ή ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Από συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης III, το Crestor αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της πλειοψηφίας των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου Πα και Πb (μέση τιμή LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/L) σύμφωνα με τους αναγνωρισμένους στόχους των κατευθυντήριων οδηγιών της European Atherosclerosis Society (EAS, 1998). Σε περίπου 80% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 10 mg, επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/L).

Σε μια μεγάλη μελέτη, 435 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έλαβαν από 20 mg έως 80 mg Crestor σύμφωνα με ένα σχεδιασμό υποχρεωτικής τιτλοποίησης της δόσης. Όλες οι δόσεις παρουσίασαν ευεργετική επίδραση στις παραμέτρους των λιπιδίων και στους στόχους της θεραπείας. Μετά την τιτλοποίηση σε ημερήσια δόση 40 mg (12 εβδομάδες θεραπείας), η LDL-C μειώθηκε κατά 53%. Στο τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών, επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/L).

Σε μία υποχρεωτικής τιτλοποίησης, ανοιχτής επισημάνσης δοκιμή, 42 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 8 παιδιατρικών ασθενών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία αξιολογήθηκαν για την ανταπόκρισή τους σε 20-40 mg Crestor. Στο συνολικό πληθυσμό, η μέση μείωση της LDL-C ήταν 22%.

Σε κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών, το Crestor έχει αποδειχθεί ότι έχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα στη μείωση των τριγλυκεριδίων όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαινοφιβράτη και στην αύξηση των επιπέδων HDL-C όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με νιασίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (METEOR), 984 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 45 και 70 ετών και με χαμηλό κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (οριζόμενος ως 10ετής κίνδυνος κατά Framingham <10%), με μέση LDL-C 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), αλλά με υποκλινική αθηροσκλήρωση (εντοπιζόμενη από το πάχος του έσου μέσου χιτώνα της καρωτίδας CIMT), τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg ροσουβαστατίνης άπαξ ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο για 2 έτη. Η ροσουβαστατίνη ελάττωσε σημαντικά το ρυθμό εξέλιξης του μέγιστου CIMT για τα 12 σημεία της καρωτίδας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά -0,0145 mm/έτος [95% διάστημα εμπιστοσύνης -0,0196, -0,0093, $p < 0,0001$]. Η αλλαγή από την έναρξη ήταν -0,0014mm/έτος (-0,12%/έτος (μη σημαντική)) για τη ροσουβαστατίνη συγκριτικά με μία εξέλιξη +0,0131mm/έτος (1,12%/έτος ($p < 0,0001$)) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν έχει καταδειχθεί άμεση συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του CIMT και στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε στην METEOR είναι χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και δεν εκπροσωπεί τον πληθυσμό στόχο των 40 mg Crestor. Η δόση

των 40 mg πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην εμφάνιση μειζόνων συμβαμάτων αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου αξιολογήθηκε σε 17.802 άντρες (≥ 50 ετών) και γυναίκες (≥ 60 ετών).

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

Η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης ήταν μειωμένη κατά 45% ($p<0,001$) στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μία post-hoc ανάλυση μίας υποομάδας ατόμων υψηλού κινδύνου με αρχική βαθμολογία κινδύνου κατά Framingham $>20\%$ (1.558 άτομα) υπήρξε σημαντική μείωση στο συνδυασμένο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p=0,028$) στη θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου στο ποσοστό συμβαμάτων ανά 1.000 ασθενείς-έτη ήταν 8,8. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p=0,193$). Σε μία post-hoc ανάλυση μιας υποομάδας ατόμων υψηλού κινδύνου (συνολικά 9.302 άτομα) με αρχική τιμή κινδύνου SCORE $\geq 5\%$ (υπολογίστηκε να συμπεριληφθούν άτομα άνω των 65 ετών), υπήρχε σημαντική μείωση στο συνδυασμένο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p=0,0003$) στη θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου στο ποσοστό συμβαμάτων ήταν 5,1 ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p=0,076$).

Στη δοκιμή JUPITER, υπήρξαν 6,6% των ατόμων με ροσουβαστατίνη και 6,2% των ατόμων με εικονικό φάρμακο που σταμάτησαν τη χρήση της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης λόγω κάποιου ανεπιθύμητου συμβάματος. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν: μυαλγία (0,3% ροσουβαστατίνη, 0,2% εικονικό φάρμακο), κοιλιακό άλγος (0,03% ροσουβαστατίνη, 0,02% εικονικό φάρμακο) και εξάνθημα (0,02% ροσουβαστατίνη, 0,03% εικονικό φάρμακο). Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο με το εικονικό φάρμακο ήταν ουρολοιμώξη (8,7% ροσουβαστατίνη, 8,6% εικονικό φάρμακο), ρινοφαρυγγίτιδα (7,6% ροσουβαστατίνη, 7,2% εικονικό φάρμακο), πόνος στην πλάτη (7,6% ροσουβαστατίνη, 6,9% εικονικό φάρμακο) και μυαλγία (7,6% ροσουβαστατίνη, 6,6% εικονικό φάρμακο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 12 εβδομάδων μελέτη ($n=176$, 97 αρρένες και 79 θήλεις), ακολουθούμενη από μία 40 εβδομάδων ($n=173$, 96 αρρένες και 77 θήλεις), ανοιχτής επισήμανσης, φάση τιτλοποίησης της δόσης ροσουβαστατίνης, ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών (Tanner stage II-V, θήλεις τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την εμμηναρχή) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία λάμβαναν 5, 10 ή 20 mg ροσουβαστατίνης ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια όλοι λάμβαναν ροσουβαστατίνη ημερησίως για 40 εβδομάδες. Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, περίπου το 30% των ασθενών ήταν 10 έως 13 ετών και περίπου το 17%, 18%, 40% και 25% ήταν Tanner stage II, III, IV και V, αντιστοίχως.

Η LDL-C μειώθηκε κατά 38,3%, 44,6% και 50,0% με 5, 10 και 20 mg ροσουβαστατίνης, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το 0,7% για το εικονικό φάρμακο.

Στο τέλος της 40 εβδομάδων, ανοιχτής επισήμανσης, με τιτλοποίηση της δόσης έως την επίτευξη του στόχου, αύξηση της δόσης στο μέγιστο των 20 mg άπαξ ημερησίως, 70 από τους 173 ασθενείς (40,5%) πέτυχαν το στόχο της LDL-C, η οποία ήταν λιγότερο από 2,8 mmol/L.

Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας της μελέτης, δε διαπιστώθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, τον ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτή η δοκιμή (n=176) δεν ήταν κατάλληλη για σύγκριση των σπάνιων ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε επίσης σε μια 2 ετών, ανοιχτής επισήμανσης, με τιτλοποίηση της δόσης έως την επίτευξη του στόχου μελέτη σε 198 παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6 έως 17 ετών (88 άρρενες και 110 θήλεις, Tanner stage <II-V). Η δόση έναρξης για όλους τους ασθενείς ήταν 5 mg ροσουβαστατίνης άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς ηλικίας 6 έως 9 ετών (n=64) μπορούσαν να τιτλοποιηθούν στη μέγιστη δόση των 10 mg άπαξ ημερησίως και οι ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών (n=134) στη μέγιστη δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως.

Μετά από 24 μήνες θεραπείας με ροσουβαστατίνη, η μέση εκατοστιαία μείωση LS από την αρχική τιμή της LDL-C ήταν -43% (Αρχική τιμή: 236 mg/dL, Μήνας 24: 133 mg/dL). Για κάθε ηλικιακή ομάδα, οι μέσες εκατοστιαίες μειώσεις LS από τις αρχικές τιμές της LDL-C ήταν -43% (Αρχική τιμή: 234 mg/dL, Μήνας 24: 124 mg/dL), -45% (Αρχική τιμή: 234 mg/dL, Μήνας 24: 124 mg/dL) και -35% (Αρχική τιμή: 241 mg/dL, Μήνας 24: 153 mg/dL) στις ηλικιακές ομάδες 6 έως <10, 10 έως <14, και 14 έως <18 ετών, αντίστοιχα.

Η ροσουβαστατίνη 5 mg, 10 mg και 20 mg πέτυχε επίσης στατιστικά σημαντικές μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή για τις ακόλουθες δευτερεύουσες μεταβλητές λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Οι μεταβολές αυτές ήταν η καθεμία στην κατεύθυνση των βελτιωμένων ανταποκρίσεων των λιπιδίων και διατηρήθηκαν για 2 χρόνια.

Δε διαπιστώθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, τον ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση μετά από 24 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική, διασταυρούμενη μελέτη με 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε 14 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6-17 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η μελέτη περιλάμβανε μία ενεργή διατροφική εισαγωγική φάση 4 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη 10 mg, μία διασταυρούμενη φάση που αποτελείτο από μία περίοδο θεραπείας 6 εβδομάδων με ροσουβαστατίνη 20 mg, της οποίας προηγείτο ή ακολουθούσε μία περίοδος θεραπείας 6 εβδομάδων με εικονικό φάρμακο, και μία φάση συντήρησης 12 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη 20 mg. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη υπό θεραπεία με εξετιμίμπη ή υπό θεραπεία αφαίρεσης, συνέχισαν τη θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική ($p=0,005$) μείωση της LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL ή 2,2 mmol/L) μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις της Ολικής-C (20,1%, $p=0,003$), της non-HDL-C (22,9%, $p=0,003$) και της ApoB (17,1%, $p=0,024$). Παρατηρήθηκαν επίσης μειώσεις των TG, LDL-C/HDL-C, Ολική-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-1 μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση της LDL-C μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg ακολουθούμενη από 6 εβδομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο διατηρήθηκε για 12 εβδομάδες συνεχούς θεραπείας. Ένας ασθενής είχε περαιτέρω μείωση των LDL-C (8,0%), Ολικής-C (6,7%) και non-HDL-C (7,4%) ακολουθούμενες από 6 εβδομάδες θεραπείας με 40 mg μετά την ανοδική τιτλοποίηση.

Κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης ανοιχτής επισήμανσης θεραπείας σε 9 από αυτούς τους ασθενείς με 20 mg ροσουβαστατίνη για έως και 90 εβδομάδες, η μείωση της LDL-C διατηρήθηκε στο εύρος από -12,1% έως -21,3%.

Στα 7 αξιολογήσιμα παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 8 έως 17 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία από την αναγκαστικής τιτλοποίησης της δόσης, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη (βλ. παραπάνω), η ποσοστιαία μείωση της LDL-C (21,0%), της Ολικής-C (19,2%) και της non-HDL-C (21,0%) από την έναρξη έπειτα από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg ήταν

σύμφωνη με αυτήν που παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Κατανομή: Η ροσουβαστατίνη προσλαμβάνεται εκτενώς από το ήπαρ, η οποία είναι η κύρια θέση σύνθεσης της χοληστερόλης και κάθαρσης της LDL-C. Ο όγκος κατανομής της ροσουβαστατίνης είναι περίπου 134 L. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης είναι προσδεσμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τη λευκοματίνη.

Μεταβολισμός: Η ροσουβαστατίνη υφίσταται περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). *In vitro* μελέτες μεταβολισμού με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων υποδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι πτωχό υπόστρωμα για το μεταβολισμό που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κύριο ισοένζυμο που εμπλεκόταν, με τα 2C19, 3A4 και 2D6 να εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι ο N-δεσμεθυλ μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-δεσμεθυλ μεταβολίτης είναι περίπου 50% λιγότερο δραστικός από τη ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά αδρανής. Η ροσουβαστατίνη αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστηριότητας της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής.

Απέκκριση: Περίπου το 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από απορροφημένη και μη απορροφημένη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο μέρος απεκκρίνεται στα ούρα. Περίπου το 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η γεωμετρική μέση κάθαρση είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η ηπατική πρόσληψη της ροσουβαστατίνης περιλαμβάνει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική αποβολή της ροσουβαστατίνης.

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

Ειδικοί πληθυσμοί:

Ηλικία και φύλο: Δεν υπήρξε κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η έκθεση της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία φαίνεται να είναι παρόμοια ή χαμηλότερη με αυτή των ενηλίκων ασθενών με δυσλιπιδαιμία (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

Φυλή: Φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν περίπου 2πλάσια αύξηση στη διάμεση AUC και C_{max} σε Ασιάτες (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιππινέζους, 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 σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ των ομάδων Καυκασίων και Μαύρων.

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν επηρέασε τη συγκέντρωση στο πλάσμα της ροσουβαστατίνης ή του N-δεσμεθυλ μεταβολίτη. Άτομα με σοβαρή δυσλειτουργία ($CrCl < 30$ ml/min) είχαν 3πλάσια

αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα και 9πλάσια αύξηση της συγκέντρωσης του N-δεσμεθυλ μεταβολίτη σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ήταν περίπου 50% μεγαλύτερες συγκριτικά με υγιείς εθελοντές.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε άτομα με διάφορους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας, 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 2πλάσια συγκριτικά με άτομα με χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολογία άνω του 9 στην κλίμακα Child-Pugh.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Η διάθεση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες μεταφορείς OATP1B1 και BCRP που κωδικοποιούνται από το γονίδιο SLCO1B1 (OATP1B1) και το γονίδιο ABCG2 (BCRP). Ορισμένες παραλλαγές αυτών των γονιδίων, όπως το SLCO1B1 c.521CC και το ABCG2 c.421AA σχετίζονται με κατά προσέγγιση 1,6 φορές υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) ή 2,4 φορές υψηλότερη έκθεση, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC γονότυπους. Για τους ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν αυτούς τους γονότυπους (SLCO1B1 c.521CC ή ABCG2 c.421AA), συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση του Crestor.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη ως δισκία) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, 10 έως 17 ή 6 έως 17 ετών (214 ασθενείς συνολικά) κατέδειξαν ότι η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να είναι συγκρίσιμη ή χαμηλότερη από εκείνη σε ενήλικες ασθενείς. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη αναφορικά με τη δόση και τον χρόνο σε περίοδο 2 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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 δοσολογίες. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν έκδηλη σε επίμυες, με μειωμένο μέγεθος, βάρος και επιβίωση των νεογνών να παρατηρείται σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα, όπου οι συστηματικές εκθέσεις ήταν αρκετές φορές πάνω από το επίπεδο θεραπευτικής έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ασβέστιο φωσφορικό
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Τριακετίνη

Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172) (δισκία 5 mg)
Σιδήρου οξείδιο, κόκκινο (E172) (δισκία 10 mg, 20 mg και 40 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

Περιέκτες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 mg, 10 mg, 20 mg και 40 mg

Κυψέλες αλουμινίου των 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 δισκίων

Περιέκτες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο των 30 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen

Γερμανία

Τοπικός Αντιπρόσωπος:

BIANEΞ A.E.

Οδός Βαρυμπόμπης 8, 14671 Ν. Ερυθραία, Κηφισιά

Τηλ.: 210 8009111

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Crestor fc tabs 5 mg: 87243/06.10.2014

Crestor fc tabs 10 mg: 87240/06.10.2014

Crestor fc tabs 20 mg: 87241/06.10.2014

Crestor fc tabs 40 mg: 87242/06.10.2014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Crestor fc tabs 5 mg: 20.09.2005/06.10.2014

Crestor fc tabs 10 mg: 21.07.2003/06.10.2014

Crestor fc tabs 20 mg: 21.07.2003/06.10.2014

Crestor fc tabs 40 mg: 21.07.2003/06.10.2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

CRESTOR - οδηγίες από THERAPIA.GR