

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ/ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας/Αιτούντες</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Αυστρία	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Βέλγιο	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Δανία	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Δανία	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Φινλανδία	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Γαλλία	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	AstraZeneca S A Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών GR-151 25 Μαρούσι Αθήνα Ελλάδα	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας/Αιτούντες</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισλανδία	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Δανία	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England HB	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Κάτω Χώρες	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Βέλγιο	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Κάτω Χώρες	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας/Αιτούντες</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Πορτογαλία				
Σουηδία	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Σουηδία	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση
HB	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England HB	Crestor	5 mg	Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ CRESTOR 5 mg ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (βλέπε παράρτημα Ι)

Επί του παρόντος, στην πλειονότητα των κρατών μελών έχει παραχωρηθεί άδεια κυκλοφορίας για τη rosuvastatin (Crestor) 10 mg ως δόση έναρξης και συντήρησης με αποδεκτή σχέση ωφέλειας/κινδύνου. Οι επικαιροποιημένες πληροφορίες κλινικών δοκιμών και τα δεδομένα που προκύπτουν κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν υποδεικνύουν την ανάγκη τροποποίησης της παρούσας αξιολόγησης ή την ανάγκη διατύπωσης συστάσεων για τη διενέργεια ειδικών τροποποιήσεων στις πληροφορίες συνταγογράφησης για το εν λόγω επίπεδο δόσης.

Η διαφορά μεταξύ της rosuvastatin των 5 mg και των 10 mg ως προς την αποτελεσματικότητα στη μείωση των λιπιδίων συνίσταται στο γεγονός ότι όταν χορηγείται προηγούμενη θεραπεία με στατίνες, ο διπλασιασμός της χορηγούμενης δόσης από 5 mg σε 10 mg (είτε μέσω της δόσης έναρξης είτε μέσω τιτλοδότησης) συνεπάγεται περαιτέρω σταδιακή μείωση της LDL χοληστερόλης κατά ποσοστό 6%, ήτοι μείωση από 41% σε 47%. Η αξιολόγηση συσχέτισης είναι σύνθετη και πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα στοιχεία που προκύπτουν από δοκιμές εκτίμησης έκβασης σχετικά με την εν λόγω κατηγορία παραγόντων. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στις διαθέσιμες οδηγίες θεραπευτικής αγωγής οι οποίες παρέχονται από τους επιστημονικούς συλλόγους. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με κάποιο γενικό επίπεδο κατωφλίου πέραν του οποίου κρίνεται περιττή η περαιτέρω μείωση της LDL χοληστερόλης. Η CHMP έχει ήδη αναγνωρίσει, αφενός, την πιθανή ανάγκη μείωσης της LDL χοληστερόλης σε ποσοστό >45% και, αφετέρου, τη σημασία να ληφθεί υπόψη η ανάγκη αυτή για την εξατομικευμένη επιλογή της δόσης έναρξης για άλλα προϊόντα της ίδιας κατηγορίας.

Αν και η συνολική εμπειρία με rosuvastatin 5 mg είναι πιο περιορισμένη σε σύγκριση με εκείνη των 10 mg, τα διαθέσιμα στοιχεία κλινικών δοκιμών και τα δεδομένα που προκύπτουν κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν υποδεικνύουν κάποιο πλεονέκτημα της δόσης 5 mg ως προς την ασφάλεια σε επίπεδο ομάδας έναντι της δόσης των 10 mg. Δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης της μεγαλύτερης δόσης rosuvastatin με ανεπιθύμητες αντιδράσεις (μυοπάθεια, ηπατοτοξικότητα), σε σύγκριση με άλλες στατίνες. Δεν κρίνεται σκόπιμο το αίτημα γενικά υψηλότερης αναλογίας μεταξύ δόσης έναρξης και μέγιστης δόσης για τη rosuvastatin (20 mg στον γενικό πληθυσμό στόχο, 40 mg σε επιλεγθέντες ασθενείς) από την αιτηθείσα αναλογία στην περίπτωση άλλων στατινών που αξιολογήθηκαν από την CHMP (σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη). Αντιθέτως, για την επιλογή της δόσης έναρξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενα θέματα ασφάλειας για μεμονωμένους ασθενείς βάσει, π.χ., της ευαισθησίας σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις και φαρμακοκινητικά θέματα.

Συμπερασματικά, η σχέση ωφέλειας/κινδύνου δικαιολογεί την επιλογή του Crestor 5 ή του Crestor 10 mg ως εναλλακτικής δόσης έναρξης. Για την επιλογή της δόσης έναρξης προς χορήγηση σε μεμονωμένους ασθενείς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη θέματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, όπως αυτά αναλύονται στην ΠΧΠ.

ΛΟΓΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Βάσει του ευρήματος ότι

- ⇒ Η χορήγηση ημερήσιας δόσης του Crestor 10 mg συνεπάγεται υψηλότερη μείωση της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με τη δόση 5 mg
- ⇒ Βάσει των δεδομένων που προκύπτουν κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και βάσει των στοιχείων κλινικών δοκιμών δεν έχει αποδειχθεί σημαντική διαφορά ασφάλειας ή ανεκτικότητας μεταξύ της rosuvastatin των 5 mg και των 10 mg

Συνάγεται ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου δικαιολογεί την επιλογή του Crestor 5 mg ή του Crestor 10 mg ως εναλλακτικής δόσης έναρξης. Κατά την επιλογή της δόσης έναρξης προς χορήγηση σε μεμονωμένους ασθενείς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη θέματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, όπως αυτά αναλύονται στην ΠΧΠ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Crestor 5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg rosuvastatin (ως rosuvastatin calcium).

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Δισκίο στρογγυλό, κίτρινου χρώματος, με την εκτύπωση 'ZD4522' και '5' στην μία όψη και χωρίς καμία εκτύπωση στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου IIb), ως συμπλήρωμα της δίαιτας, όταν η ανταπόκριση στην δίαιτα και άλλες μη φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκής.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία, ως συμπλήρωμα της δίαιτας και άλλων θεραπευτικών αγωγών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση της LDL εκ του πλάσματος) ή όταν αυτές οι αγωγές δεν είναι κατάλληλες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί στην καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική δίαιτα, 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, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες, συναινετικές, θεραπευτικές οδηγίες.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 ή 10 mg από του στόματος εφάπαξ ημερησίως τόσο για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με στατίνες όσο και για τους ασθενείς που μετατάσσονται από θεραπεία με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Για την επιλογή της δόσης έναρξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα επίπεδα χοληστερόλης κάθε ασθενή και ο μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος καθώς και ο ενδεχόμενος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε πιο κάτω). Προσαρμογή της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο μπορεί να γίνει μετά από 4 εβδομάδες, εάν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες). Λόγω της αυξημένης συχνότητας αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με την δόση των 40 mg σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις (βλ. παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες), μια τελική ρύθμιση στην μέγιστη δόση των 40 mg, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ιδιαίτερα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία), που δεν επιτυγχάνουν το θεραπευτικό τους στόχο με 20 mg, και στους οποίους θα πρέπει να διενεργείται περιοδικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Όταν χορηγηθεί η δόση των 40 mg, συνιστάται επίβλεψη από ειδικό γιατρό.

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

Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά. Η εμπειρία από παιδιατρική χρήση περιορίζεται σε έναν μικρό αριθμό παιδιών (ηλικίας άνω των 8 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Για το λόγο αυτό, το Crestor δε συνιστάται επί του παρόντος, για παιδιατρική χρήση.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

Συνιστάται δόση έναρξης 5 mg για τους ασθενείς ηλικίας > 70 ετών (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Δεν απαιτείται άλλη προσαρμογή της δοσολογίας σε σχέση με την ηλικία.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min) είναι 5 mg. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του Crestor σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπήρξε αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε rosuvastatin σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Εντούτοις αυξημένη συστηματική έκθεση παρατηρήθηκε σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 8 και 9 (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh άνω του 9. Η χρήση του Crestor σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε Ιάπωνες και Κινέζους (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες). Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους ασθενείς Κινέζικης και Ιαπωνικής καταγωγής είναι 5 mg. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Δοσολογία σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια είναι 5 mg (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

4.3 Αντενδείξεις

Το Crestor αντενδείκνυται :

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη rosuvastatin ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων ανεξήγητων, επίμονων αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτατου ορίου της φυσιολογικής τιμής.
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη.
- κατά την κύηση και γαλουχία 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 συμπεριλαμβάνονται:

- μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min)
- υποθυροειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής βλάβης με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτης
- κατάχρηση αλκοόλ
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα
- Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς
- ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών

(βλ. παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις Crestor, ιδιαίτερα 40 mg, όπου, στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν παροδική ή διαλείπουσα. Η πρωτεϊνουρία δεν φάνηκε να προμηνύει οξεία ή επιδεινούμενη νεφρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται στα πλαίσια των περιοδικών ελέγχων των ασθενών που λαμβάνουν δόση 40 mg.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομυόλυση, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Crestor με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg.

Μέτρηση της κρεατινικής κινάσης

Η κρεατινική κινάση (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή όταν συνυπάρχει μία εύλογη εναλλακτική αιτία αύξησης της CK, που μπορεί να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. 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 > 5 x ULN, δε θα πρέπει να αρχίσει θεραπεία.

Πριν τη θεραπεία

Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, το Crestor πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομυόλυση. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

- έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- υποθυροειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής βλάβης με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτη
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία > 70 ετών
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες)
- ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών

Σε αυτούς τους ασθενείς ο κίνδυνος από τη θεραπεία θα πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με το πιθανό όφελος, ενώ συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5 x ULN), 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 αν συνοδεύονται από κακουχία ή πυρετό. Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης (CK). Εάν τα επίπεδα της CK είναι σαφώς αυξημένα ($>5 \times \text{ULN}$) ή τα συμπτώματα από το μυϊκό σύστημα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι $\leq 5 \times \text{ULN}$). Εάν τα συμπτώματα παρέλθουν και τα επίπεδα CK υποχωρήσουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί η επανέναρξη του Crestor ή εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Μέτρηση των επιπέδων CK, ως εξέταση ρουτίνας, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται.

Σε κλινικές μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν Crestor συγχρόνως με κάποια άλλη αγωγή δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μυς. Εντούτοις, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς HMG-CoA αναγωγάσης μαζί με παράγωγα ινικού οξέος, συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζύλης, με κυκλοσπορίνη, νικοτινικό οξύ, αντιμυκητιασικά τύπου -αζολών, αναστολείς πρωτεάσης και μακρολιδικά αντιβιοτικά. Η γεμφιβροζύλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Συνεπώς ο συνδυασμός Crestor και γεμφιβροζύλης δε συνιστάται. Το όφελος από την περαιτέρω μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Crestor με φιβράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου από τους συνδυασμούς αυτούς. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης.

(βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Το Crestor δε πρέπει να χορηγείται 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, ενδοκρινολογικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή μη-ελεγχόμενοι σπασμοί).

Επιδράσεις στο ήπαρ

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, το Crestor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικά μεγάλες ποσότητες αλκοόλ και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και στους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που υπερβαίνουν το τριπλάσιο της ανώτατης φυσιολογικής τιμής, η χορήγηση του Crestor θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία ως επακόλουθο υποθυροειδισμού ή νεφρωσικού συνδρόμου, η υποκείμενη νόσος θα πρέπει να θεραπευτεί πριν την έναρξη της θεραπείας με Crestor.

Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν αύξηση της έκθεσης σε Ιάπωνες και Κινέζους σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κυκλοσπορίνη: Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με Crestor και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της rosuvastatin ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλ. παρ. 4.3 Αντενδείξεις).

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

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας με Crestor ή η ρύθμιση σε μεγαλύτερες δόσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη) μπορεί να επιφέρει αύξηση στις τιμές INR (International Normalised Ratio). Η διακοπή του Crestor ή η ρύθμιση σε μικρότερες δόσεις μπορεί να

επιφέρει μείωση των τιμών INR. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται κατάλληλος έλεγχος των τιμών INR.

Γεμφιβροζίλη και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα: Η συγχορήγηση Crestor με γεμφιβροζίλη επέφερε διπλασιασμό της C_{max} και της AUC της rosuvastatin (βλ. παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τη φαινοφιβράτη, εντούτοις μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση.

Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιβράτη, άλλες φιβράτες και υπολιπιδαιμικές δόσεις ($>$ ή ίσες με 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, προφανώς γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται και ως μονοθεραπεία. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να ξεκινούν τη θεραπεία με 5 mg.

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

Ερυθρομυκίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση Crestor με ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μείωση κατά 20% της AUC (0-t) της rosuvastatin και κατά 30% της C_{max} . Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κινητικότητας του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη.

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης:

Ταυτόχρονη χορήγηση Crestor με από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό επέφερε αύξηση στην AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και νοργεστρέλης κατά 26% και 34% αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα όταν επιλέγεται η δοσολογία των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα Crestor και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και συνεπώς, μια παρόμοια επίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εντούτοις, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές μελέτες και έγινε καλά ανεκτός.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Βάσει των στοιχείων από εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη.

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450: Τα αποτελέσματα *in vitro* και *in vivo* μελετών δείχνουν ότι η rosuvastatin δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η rosuvastatin είναι «φτωχό» υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της rosuvastatin και της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοконаζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4). Ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης (αναστολέας του CYP3A4) και της rosuvastatin είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της rosuvastatin κατά 28%. Αυτή η μικρή αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Συνεπώς δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να προέρχονται από τον μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Crestor αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Επειδή, η χοληστερόλη και άλλα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο ενδεχόμενος κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής κατά την κύηση υπερσχύει του οφέλους της θεραπείας. Μελέτες σε πειραματόζωα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλ. 5.3. Προκλινικά στοιχεία

για την ασφάλεια). Εάν μια ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το προϊόν αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Στους αρουραίους η rosuvastatin απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε σχέση με την απέκκριση στο γάλα σε ανθρώπους (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Crestor στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, βάσει των φαρμακοδυναμικών του ιδιοτήτων, το Crestor είναι απίθανο να επηρεάζει αυτή την ικανότητα. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το 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 μελέτες ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Crestor αποχώρησε εξαιτίας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως εξής: συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού:

Όχι συχνές: κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: μυαλγία

Σπάνιες: μυοπάθεια και ραβδομυόλυση

Γενικές διαταραχές:

Συχνές: αδυναμία

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

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick), και είναι κυρίως σωληνιακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν Crestor. Μεταβολές της πρωτεϊνουρίας από μηδέν ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο, κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 mg ή 20 mg ήταν <1% και περίπου 3% με 40 mg. Μια μικρή αύξηση από μηδέν ή ίχνη σε + παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία ελαττώνεται ή εξαφανίζεται αυτόματα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία και δεν προμηνύει οξεία ή επιδεινούμενη νεφρική νόσο.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Crestor έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομυόλυση, με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg.

Δόσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα CK έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβε rosuvastatin. Στην πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα CK είναι

αυξημένα (>5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ηπατικές επιδράσεις: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβε rosuvastatin παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση στις τρανσαμινάσες. Στην πλειοψηφία τους τα περιστατικά αυτά ήταν ήπια, ασυμπτωματικά και παροδικά.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα υποστηρικτικά μέτρα. Πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και των επιπέδων κρεατινικής φωσφοκινάσης (CK). Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής

Κωδικός ATC: C10 AA07

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Crestor ελαττώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης, μειώνει την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και αυξάνει την Apo A-I (βλέπε πίνακα 1). Το Crestor επίσης ελαττώνει τα κλάσματα LDL -C/HDL-C, ολική C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Πίνακας 1 Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Ια και Ιβ) (προσαρμοσθείσα μέση % μεταβολή, σε σχέση με τις τιμές έναρξης).

Δόση	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	NonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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

Θεραπευτικό αποτέλεσμα στο Crestor είναι εμφανές εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες και διατηρείται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Το Crestor είναι αποτελεσματικό σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαίμια, ανεξάρτητα από εθνικότητα, γένος ή ηλικία και σε ειδικούς πληθυσμούς όπως διαβητικοί, ή ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Από συγκεντρωτικά στοιχεία μελέτης φάσης III το Crestor αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου IIa και IIb (μέση τιμή LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/l) όσον αφορά τους αναγνωρισμένους στόχους των κατευθυντήριων οδηγιών της European Atherosclerosis Society (EAS, 1998). Σε περίπου 80% των ασθενών που έλαβαν 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 Crestor από 20 mg έως 80 mg σύμφωνα με ένα σχεδιασμό υποχρεωτικής αύξησης της δόσης. Όλες οι δόσεις παρουσίασαν ευεργετική επίδραση στις λιπιδικές παραμέτρους και στους στόχους της θεραπείας. Μετά τη ρύθμιση σε ημερήσια δόση 40 mg (διάστημα θεραπείας 12 εβδομάδων) η LDL-C μειώθηκε κατά 53%. Σε 33% των ασθενών επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/l).

Σε μία ανοιχτή μελέτη ταχείας τιτλοποίησης, 42 ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αξιολογήθηκαν για την ανταπόκρισή τους σε δόσεις Crestor 20 - 40 mg. Στο σύνολο του πληθυσμού, η μέση ελάττωση της LDL-C ήταν 22%.

Σε κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών, το Crestor έχει αποδειχθεί ότι έχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση των τριγλυκεριδίων, όταν συγχρηγείται με φαινοφιμπράτη και στην αύξηση των επιπέδων HDL- χοληστερόλης, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νιασίνη (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Δεν έχει αποδειχθεί ότι η rosuvastatin προφυλάσσει από επιπλοκές σχετιζόμενες με διαταραχές των λιπιδίων, αφού οι μελέτες νοσηρότητας και θνησιμότητας με Crestor δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Τα μέγιστα επίπεδα της rosuvastatin στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 20%.

Κατανομή: Η rosuvastatin συγκεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ που είναι η κύρια περιοχή σύνθεσης της χοληστερόλης και αποβολής της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της rosuvastatin είναι περίπου 134 L. Περίπου το 90% της rosuvastatin είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη.

Μεταβολισμός: Η rosuvastatin υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες μεταβολισμού in vitro με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων, υποδηλώνουν ότι η rosuvastatin είναι φτωχό υπόστρωμα του μεταβολισμού που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κυρίως ισοένζυμο που εμπλέκεται, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από την rosuvastatin, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η rosuvastatin επηρεάζει περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστηριότητας της κυκλοφορούσης στο αίμα HMG CoA αναγωγάσης.

Απέκκριση: Περίπου 90% της δόσης της rosuvastatin απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από προσροφημένη και μη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο ποσοστό αποβάλλεται στα ούρα. Ποσοστό περίπου 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της rosuvastatin από το πλάσμα είναι 19 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η μέση γεωμετρική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η πρόσληψη της rosuvastatin από το ήπαρ εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της rosuvastatin.

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

Ειδικές κατηγορίες πληθυσμού:

Ηλικία και φύλο: Δεν παρουσιάστηκε σχετική κλινικής σημασίας επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της rosuvastatin.

Φυλή: Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν σχεδόν διπλασιασμό της μέσης AUC στους Ιάπωνες που διαμένουν στην Ιαπωνία και στους Κινέζους που κατοικούν στην Σιγκαπούρη, σε σχέση με τους δυτικούς Καυκάσιους. Η επίδραση των περιβαλλοντολογικών και γενετικών παραγόντων στις διαφορές που παρατηρούνται δεν έχει προσδιοριστεί. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκασίων και Νέγρων.

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη που έγινε σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της rosuvastatin ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) είχαν τριπλάσια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος και 9πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα πλάσματος της rosuvastatin σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιάλυση ήταν περίπου 50% υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά των υγιών εθελοντών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία δεν υπήρξαν στοιχεία αυξημένης έκθεσης στη rosuvastatin σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 7 και μικρότερη. Εντούτοις, δύο περιστατικά με βαθμολόγηση 8 και 9 κατά Child-Pugh παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερους βαθμούς Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 9 και άνω.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γενοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μια μελέτη σε αρουραίους που αφορούσε το διάστημα προ και μετά τον τοκετό, η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής από το μικρό μέγεθος, το μικρό βάρος και την επιβίωση των νεογνών. Οι επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν με δόσεις τοξικές για τη μητέρα και συστηματική έκθεση αρκετές φορές πολλαπλάσια των θεραπευτικών επιπέδων έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ασβέστιο φωσφορικό
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Γλυκερόλη τριοξική
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Blister: Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C. Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.
Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister αλουμινίου των 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 και 100 δισκίων και φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο των 30 και 100 δισκίων.
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<Βλέπε Παράτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

{Όνομα και διεύθυνση}

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ