

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Co-Rosuvador 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Co-Rosuvador 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Co-Rosuvador 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

5 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος) και 10 mg εξετιμίμπης.

10 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος) και 10 mg εξετιμίμπης.

20 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος) και 10 mg εξετιμίμπης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg/10 mg περιέχει 62,86 mg λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg/10 mg περιέχει 62,85 mg λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg/10 mg περιέχει 62,85 mg λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

5 mg/10 mg: Λευκού ή σχεδόν λευκού χρώματος, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένα με την ένδειξη R1 στη μία πλευρά του δισκίου. Διάμετρος δισκίου: περίπου 10 mm.

10 mg/10 mg: Ανοιχτού καστανοκίτρινου έως ανοικτού καφεκίτρινου χρώματος, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένα με την ένδειξη R2 στη μία πλευρά του δισκίου. Διάμετρος δισκίου: περίπου 10 mm.

20 mg/10 mg: Ανοιχτού ροζ χρώματος, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένα με την ένδειξη R4 στη μία πλευρά του δισκίου. Διάμετρος δισκίου: περίπου 10 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία/Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Το Co-Rosuvador ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης συμπληρωματική στη διαίτα και σε άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) για χρήση σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγος οικογενής και μη οικογενής) ή με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με τις μεμονωμένες ουσίες που χορηγούνται ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στον συνδυασμό σταθερής δόσης, αλλά ως ξεχωριστά προϊόντα.

#### Πρόληψη Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

Το Co-Rosuvador ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με ροσουβαστατίνη και εξετιμίμπη που χορηγούνται ταυτόχρονα, στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στον συνδυασμό σταθερής δόσης, αλλά ως ξεχωριστά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου

εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο (ΣΚΝ) και ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε μια καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα, την οποία πρέπει να συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η συνιστώμενη δόση του Co-Rosuvador είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Πριν από τη μετάβαση στο Co-Rosuvador, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με σταθερές δόσεις των μονοστατικών που λαμβάνονται ταυτόχρονα. Η δόση του Co-Rosuvador πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των μεμονωμένων συστατικών του συνδυασμού κατά τη χρονική στιγμή της μετάβασης.

Το Co-Rosuvador δεν είναι κατάλληλο για αρχική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να γίνεται μόνο με τα μονοστατικά και η μετάβαση στον συνδυασμό σταθερής δόσης της κατάλληλης περιεκτικότητας καθίσταται δυνατή μετά τη ρύθμιση των κατάλληλων δόσεων.

### Συγχορήγηση με δεσμευτικούς παράγοντες χολικών οξέων

Η χορήγηση του Co-Rosuvador πρέπει να γίνεται είτε τουλάχιστον 2 ώρες πριν είτε όχι λιγότερο από 4 ώρες μετά τη χορήγηση ενός δεσμευτικού παράγοντα χολικών οξέων (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Ειδικοί πληθυσμοί*

#### Ηλικιωμένοι

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

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min) είναι 5 mg ροσουβαστατίνης. Η χρήση του Co-Rosuvador σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child Pugh 5 έως 6). Η θεραπεία με Co-Rosuvador δεν συνιστάται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού (βαθμολογία κατά Child Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία κατά Child Pugh μεγαλύτερη από 9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Το Co-Rosuvador αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

### Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα Ασιατικής καταγωγής (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ασθενείς Ασιατικής καταγωγής είναι 5 mg ροσουβαστατίνης.

### Γενετικοί πολυμορφισμοί

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

### Δοσολογία σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για μυοπάθεια είναι 5 mg ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης) αυξάνεται όταν η ροσουβαστατίνη 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 και ορισμένοι αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη, και/ή τιπραναβίρη, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Όποτε είναι δυνατόν, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές φαρμακευτικές αγωγές, και, εάν είναι απαραίτητο, να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Σε καταστάσεις όπου είναι αναπόφευκτη η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ροσουβαστατίνη, πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και οι προσαρμογές της δοσολογίας της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Co-Rosunador σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Το Co-Rosunador δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Co-Rosunador πρέπει να λαμβάνεται μία φορά κάθε ημέρα την ίδια ώρα της ημέρας με ή χωρίς τροφή.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Το Co-Rosunador αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένων ανεξήγητων, επιμενουσών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτερο 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 την κύηση και τη γαλουχία και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

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

### Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών εμβάπτισης (dipstick) και που είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδιαίτερα με 40 mg, όπου στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν παροδική ή διαλείπουσα. Δεν έχει δείχθει ότι η πρωτεϊνουρία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα οξείας ή εξελισσόμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβάντων κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg ροσουβαστατίνης. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας κατά την τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με δόση ροσουβαστατίνης

40 mg.

#### Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις της ροσουβαστατίνης στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και, σπανίως, ραβδομύολυση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις >20 mg.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύολυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν ραβδομύολυση, λάμβαναν μια στατίνη ταυτόχρονα με την εξετιμίμπη. Ωστόσο, ραβδομύολυση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με τη μονοθεραπεία εξετιμίμπης και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εξετιμίμπης σε άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για ραβδομύολυση. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας βάσει των μυϊκών συμπτωμάτων ή επιβεβαιώνεται από επίπεδο της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) >10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), η εξετιμίμπη, οποιαδήποτε στατίνη, και οποιοσδήποτε από αυτούς τους άλλους παράγοντες που ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα, πρέπει να διακοπούν αμέσως. Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Co-Rosunador πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis ή οφθαλμική μυασθένεια (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων, η χορήγηση του Co-Rosunador πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποτροπής κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

#### *Μέτρηση της κινάσης της κρεατίνης*

Η κινάση της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από έντονη άσκηση ή παρουσία μιας ευλογοφανούς εναλλακτικής αιτίας αύξησης της CK που μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση κατά την ερμηνεία του αποτελέσματος. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN), πρέπει να διενεργηθεί επιβεβαιωτικός έλεγχος εντός 5 – 7 ημερών. Εάν ο επαναληπτικός έλεγχος επιβεβαιώσει τιμή της CK κατά την έναρξη >5xULN, δεν πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

#### *Πριν τη θεραπεία*

Όπως συμβαίνει και με άλλα προϊόντα που περιέχουν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, το Co-Rosunador πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για 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 οινόπνευματων
- ηλικία >70 ετών
- καταστάσεις όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2)
- ταυτόχρονη χρήση φιβρατών.

Σε αυτούς τους ασθενείς, ο κίνδυνος από τη θεραπεία πρέπει να εξετάζεται σε σχέση με το δυνητικό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN), δεν πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

#### *Κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητο μυϊκό πόνο, αδυναμία ή κράμπες, ιδιαίτερα εάν σχετίζονται με αίσθημα κακουχίας ή πυρετό. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να μετρούνται τα επίπεδα της CK. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5xULN) ή εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία (ακόμη και εάν τα επίπεδα CK είναι ≤ 5xULN). Εάν τα συμπτώματα

υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης του Co-Rosunador ή χορήγησης ενός εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενή παρακολούθηση. Δεν αιτιολογείται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

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 κινάση της κρεατίνης στον ορό, τα οποία εξακολουθούν να υφίστανται παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε κλινικές δοκιμές, δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μύες στον μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με κάποια άλλη θεραπεία. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μαζί με παράγωγα ινικού οξέος συμπεριλαμβανομένων της γεμφιβροζιλής, της κυκλοσπορίνης, του νικοτινικού οξέος, των αντιμυκητιασικών της ομάδας των αζολών, των αναστολέων πρωτεάσης και των μακρολιδικών αντιβιοτικών. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Συνεπώς, ο συνδυασμός Co-Rosunador και γεμφιβροζιλής δεν συνιστάται. Το όφελος των περαιτέρω μεταβολών στα επίπεδα των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Co-Rosunador με φιβράτες πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι των δυνητικών κινδύνων τέτοιων συνδυασμών. Η δόση των 40 mg ροσουβαστατίνης αντενδείκνυται με την ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Τα Co-Rosunador δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε οποιονδήποτε ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή προδιαθέτει για ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας δευτερογενώς σε ραβδομύωση (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζων χειρουργική επέμβαση, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ή μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις).

#### Φουσιδικό οξύ

Το Co-Rosunador δεν πρέπει να συγχρηγείται με συστηματικές μορφές 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 στατίνη πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επανεισαχθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ., για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, η αναγκαιότητα της συγχορήγησης του Co-Rosunador με φουσιδικό οξύ πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

#### Επιδράσεις στο ήπαρ

Όπως συμβαίνει και με άλλα προϊόντα που περιέχουν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, το Co-Rosunador πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες οινοπνευματωδών και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Συνιστάται να διενεργούνται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών του ορού είναι μεγαλύτερο από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, το Co-Rosunador πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να

μειώνεται. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβάντων (που συνίστανται κυρίως σε αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg ροσουβαστατίνης.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία που οφείλεται σε υποθυρεοειδισμό ή νεφρωσικό σύνδρομο, η υποκείμενη νόσος πρέπει να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με Co-Rosuvador.

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχρόνησης σε ασθενείς που λάμβαναν εξετιμίμπη με μια στατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ( $\geq 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]). Πρέπει να διενεργούνται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας με το Co-Rosuvador (βλ. παράγραφο 4.8).

### Φυλή

Μελέτες φαρμακοκινητικής με τη ροσουβαστατίνη δείχνουν αύξηση της έκθεσης σε Ασιάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

### Αναστολείς πρωτεάσης

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα που λάμβαναν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος της μείωσης των λιπιδίων από τη χρήση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης όσο και το ενδεχόμενο εμφάνιση αυξημένων συγκεντρώσεων ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και την ανοδική τιτλοποίηση δόσεων ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς πρωτεάσης δεν συνιστάται εκτός εάν ρυθμιστεί η δόση της ροσουβαστατίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

### Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδίως με τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Στα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και επιδείνωση της γενικής κατάστασης υγείας (κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ότι κάποιος ασθενής έχει εμφανίσει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για μελλοντική εμφάνιση διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου να ενδείκνυται η τυπική αγωγή για το διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τις στατίνες και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συνιστά λόγο διακοπής της θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/l, ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

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

### Φιβράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης που χορηγείται με φιβράτες δεν έχουν τεκμηριωθεί. Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίας σε ασθενή που λαμβάνει Co-Rosuvador και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται η διενέργεια εξετάσεων της χοληδόχου κύστης και η θεραπεία αυτή πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

### Αντιπηκτικά

Εάν το Co-Rosuvador προστεθεί σε βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή φλουϊνδιόνη, η

Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες θα μπορούσαν να αποβούν απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με τη ροσουβαστατίνη. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτή την αντίδραση, το Co-Rosuvador πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

Εάν ο ασθενής έχει εκδηλώσει μια σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή DRESS με τη χρήση του Co-Rosuvador, η θεραπεία με το Co-Rosuvador δεν πρέπει να ξαναρχίσει σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

#### Εκδοχα

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

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

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

#### Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται:

*Κυκλοσπορίνη:* Το Co-Rosuvador αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με ροσουβαστατίνη και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλ. Πίνακα 1). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Σε μια μελέτη οχτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μια εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με έναν υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμπη, από μια άλλη μελέτη (n=17). Σε μια διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες φαρμακευτικές αγωγές, παρουσίασε έκθεση μεγαλύτερη κατά 12 φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση ταυτόχρονα με τους ασθενείς ελέγχου που λάμβαναν μόνο εξετιμίμπη.

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε 12 υγιή άτομα, η ημερήσια χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με μια εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης κατά την Ημέρα 7, είχε ως αποτέλεσμα μέση αύξηση κατά 15% της τιμής AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με μια εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνο. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχρηγούμενης εξετιμίμπης στην έκθεση σε κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

#### Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται:

*Αναστολείς πρωτεάσης:* Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέα πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Για παράδειγμα, σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχρηγίση 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 σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης μετά από προσεκτική εκτίμηση των ρυθμίσεων της δόσης της ροσουβαστατίνης με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

*Αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφορέων:* Η ροσουβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακας 1).

*Φιβράτες:* Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζιλής είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια αύξηση των  $C_{max}$  και AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων, δεν αναμένεται σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη φαινοφιβράτη, ωστόσο μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιβράτη και άλλες φιβράτες αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, πιθανώς επειδή αυτοί μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει επίσης να ξεκινούν με τη δόση των 5 mg.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και εξετιμίμπη, οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι ότι υφίσταται πιθανός κίνδυνος χολολιθίασης και νόσου της χοληδόχου κύστης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε ασθενή που λαμβάνει εξετιμίμπη και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται η διενέργεια εξετάσεων της χοληδόχου κύστης και η θεραπεία αυτή πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

**Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζιλής αύξησε μετρίως τις συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμπης (περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί.**

Οι φιβράτες ενδέχεται να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή, οδηγώντας σε χολολιθίαση. Σε μελέτες ζώων, η εξετιμίμπη μερικές φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χοληδόχο κύστη, αλλά όχι σε όλα τα είδη (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

*Φουσιδικό Οξύ:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική, ή και τα δύο) δεν είναι ακόμα γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό.

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

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις:

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με αντιόξινο εναιώρημα που περιέχει υδροξείδιο του

αργιλίου και του μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα περίπου κατά 50%. Η επίδραση αυτή μετριαστική όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη ροσουβαστατίνη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

*Αντιπηκτικά:* Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης (10 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και του χρόνου προθρομβίνης σε μια μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυξημένη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) σε ασθενείς στους οποίους είχε προστεθεί εξετιμίμπη στη θεραπεία με βαρφαρίνη ή φλουϊνδιόνη. Εάν η εξετιμίμπη προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουϊνδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας ή η ανοδική τιτλοποίηση της δοσολογίας της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στις τιμές της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR).

Η διακοπή ή η καθοδική τιτλοποίηση της ροσουβαστατίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση των τιμών της INR. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι επιθυμητή η κατάλληλη παρακολούθηση των τιμών της INR.

*Ερυθρομυκίνη:* Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ερυθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 20% της AUC και κατά 30% της C<sub>max</sub> της ροσουβαστατίνης. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κινητικότητας του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη.

*Ένζυμα του κυτοχρώματος P450:* Τα αποτελέσματα από *in vitro* και *in vivo* μελέτες καταδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη είναι ασθενές υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Συνεπώς, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να προέρχονται από τον διαμεσολαβούμενο από το κυτόχρωμα P450 μεταβολισμό. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και είτε της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) είτε της κετοκοναζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

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

*Χολεστυραμίνη:* Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μείωσε το μέσο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη συν γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) περίπου κατά 55%. Η σταδιακή μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL-C) λόγω της προσθήκης της εξετιμίμπης στη χολεστυραμίνη ενδέχεται να περιοριστεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

*Διγοξίνη:* Βάσει των δεδομένων από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τη διγοξίνη.

*Από στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης(ΘΟΥ):* Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ενός από στόματος αντισυλληπτικού είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αυτά τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα κατά την επιλογή των δόσεων των από στόματος αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και ΘΟΥ και συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί μια παρόμοια επίδραση. Ωστόσο, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές δοκιμές και ήταν καλά ανεκτός.

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογές της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης Πίνακα 1): Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στη ροσουβαστατίνη, πρέπει να γίνεται προσαρμογή των δόσεων της ροσουβαστατίνης. Να γίνεται έναρξη της θεραπείας με δόση ροσουβαστατίνης 5 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2πλάσια ή υψηλότερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να προσαρμόζεται έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην είναι πιθανόν να υπερβαίνει εκείνης της ημερήσιας δόσης των 40 mg ροσουβαστατίνης που λαμβάνεται χωρίς αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα, για παράδειγμα, δόση 20 mg ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη (1,9 φορές αύξηση), και δόση 10 mg ροσουβαστατίνης με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (3,1 φορές αύξηση).

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 δίνεται προσοχή εάν αυξάνεται η δόση της ροσουβαστατίνης πάνω από 20 mg.

*Τικαγρελόρη:* Η τικαγρελόρη μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση της ροσουβαστατίνης, αυξάνοντας τον κίνδυνο συσσώρευσης της ροσουβαστατίνης. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη χρήση τικαγρελόρης και ροσουβαστατίνης οδήγησε σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση του επιπέδου της CPK και ραβδομύλυση.

**Πίνακας 1. Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC, κατά φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές**

2 φορές ή μεγαλύτερη από 2 φορές αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης		
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 ↑
Δαρολουταμίδη 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 ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	2,7 φορές ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg/παριταπρεβίρη 150 mg/ Ριτοναβίρη 100 mg OD/ ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg εφάπαξ δόση	2,6 φορές ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ελμπασβίρη 50 mg OD, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,3 φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημέρες	2,2 φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από 75 mg στις 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2 φορές ↑
Λιγότερο από 2 φορές αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης		
Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,6 φορές ↑

2 φορές ή μεγαλύτερη από 2 φορές αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης		
Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης
Δαρουναβίρη 600 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5 φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑
Δρονεδαρόνη 400 mg BID	Δεν διατίθεται	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑**
Εζετιμίμη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg, OD, 14 ημέρες	1,2 φορές ↑**
Μείωση της AUC της ροσουβαστατίνης		
Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην 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 συγχορήγησης και της μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη. Τα δεδομένα που αναφέρονται ως % μεταβολή αντιπροσωπεύουν την % διαφορά σε σχέση με τη μονοθεραπεία ροσουβαστατίνης.

Η αύξηση δεικνύεται με το σύμβολο “↑”, καμία μεταβολή με το σύμβολο “↔”, μείωση με το σύμβολο “↓”.

\*\*Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες αλληλεπιδράσεων σε διαφορετικές δοσολογίες ροσουβαστατίνης, ο πίνακας παρουσιάζει τις πιο σημαντικές αναλογίες

AUC = εμβαδόν κάτω από την καμπύλη, OD = άπαξ ημερησίως, BID = δύο φορές ημερησίως, TID = τρεις φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως

Το ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα/συνδυασμοί δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην αναλογία AUC της ροσουβαστατίνης κατά τη συγχορήγηση: αλεγλιταζάρη 0,3 mg 7 ημέρες χορήγηση, φαινοφιβράτη 67 mg 7 ημέρες χορήγηση TID, φλουκοναζόλη 200 mg 11 ημέρες χορήγηση OD, φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg 8 ημέρες χορήγηση BID, κετοκοναζόλη 200 mg 7 ημέρες χορήγηση BID, ριφαμίνη 450 mg 7 ημέρες χορήγηση OD, σιλυμαρίνη 140 mg 5 ημέρες χορήγηση TID.

Σε μελέτες κλινικών αλληλεπιδράσεων, η εξετιμίμη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, των από στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης, κατά τη συγχορήγηση. Η σιμετιδίνη, συγχορηγούμενη με εξετιμίμη, δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμης.

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

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Co-Rosunador αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Κύηση

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης. Καθώς η χοληστερόλη και άλλα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο δυνητικός κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής υπερσχύει του πλεονεκτήματος της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της χρήσης αυτού του προϊόντος, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα σχετικά με τη χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία δεν κατέδειξαν στοιχεία άμεσων ή έμμεσων επιβλαβών επιδράσεων στην κύηση, την εμβρυονική/εμβρυική ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

#### Θηλασμός

Το Co-Rosunador δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε σχέση με την απέκκριση στο ανθρώπινο γάλα. (Βλ. παράγραφο 4.3).

Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η εξετιμίμπη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η εξετιμίμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, η ροσουβαστατίνη σε υψηλότερες δόσεις έδειξε τοξικότητα στους όρχεις σε πιθήκους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες προκειμένου να προσδιοριστεί η επίδραση της ροσουβαστατίνης ή της εξετιμίμπης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τη ροσουβαστατίνη είναι σε γενικές γραμμές ήπιες και παροδικές. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη αποσύρθηκε από τις δοκιμές εξαιτίας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της ροσουβαστατίνης βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και από την εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες για την εξετιμίμπη παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη (N=2.396) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από ότι με το εικονικό φάρμακο (N=1.159) ή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με στατίνη (N=11.308) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από ότι με μια στατίνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία (N=9.361). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης προήλθαν από αναφορές που περιείχαν εξετιμίμπη χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε μαζί με μια στατίνη.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Συχνότητα	
		Ροσουβαστατίνη	Εξετιμίμπη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος	Σπάνιες	-
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης και αναφυλαξίας	-	Μη γνωστές
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σακχαρώδης διαβήτης <sup>1</sup>	Συχνές	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	-	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές
	Ζάλη	Συχνές	Μη γνωστές
	Πολυνευροπάθεια	Πολύ σπάνιες	-
	Απώλεια μνήμης	Πολύ σπάνιες	-
	Περιφερική νευροπάθεια	Μη γνωστές	-
	Διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και εφιαλτών)	Μη γνωστές	-
	Μυασθένεια gravis	Μη γνωστές	
	Παραίσθησία		Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Μυασθένεια των οφθαλμών		Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη, υπέρταση	-	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Μη γνωστές	Όχι συχνές
	Δύσπνοια	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα	Συχνές	Μη γνωστές
	Ναυτία	Συχνές	Όχι συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα	Σπάνιες	Μη γνωστές
	Διάρροια	Μη γνωστές	Συχνές
	Ξηροστομία	-	Όχι συχνές
	Γαστρίτιδα	-	Όχι συχνές
	Μετεωρισμός	-	Συχνές
	Δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος,	-	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Σπάνιες	-
	Ίκτερος	Πολύ σπάνιες	-
	Ηπατίτιδα	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
	Χολολιθίαση	-	Μη γνωστές
	Χολοκυστίτιδα	-	Μη γνωστές
Διαταραχές του	Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Συχνότητα	
		Ροσουβαστατίνη	Εξετιμίμπη
<i>δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Κνίδωση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	Μη γνωστές	-
	Πολύμορφο ερύθημα	-	Μη γνωστές
	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)	Μη γνωστές	-
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	Μυαλγία	Συχνές	Συχνές
	Μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας)	Σπάνιες	Μη γνωστές
	Ραβδομυόλυση	Σπάνιες	Μη γνωστές
	Αρθραλγία	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια	Μη γνωστές	-
	Διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης	Μη γνωστές	-
	Οσφυαλγία	-	Όχι συχνές
	Μυϊκή αδυναμία	-	Όχι συχνές
	Πόνος στα άκρα	-	Όχι συχνές
	Μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία	-	Όχι συχνές
	Σύνδρομο ομοιάζον με λύκο	Σπάνιες	-
	Ρήξη μυός	Σπάνιες	-
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Αιματουρία	Πολύ σπάνιες	-
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	Γυναικομαστία	Πολύ σπάνιες	-
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα	Μη γνωστές	-
	Περιφερικό οίδημα	-	Όχι συχνές
	Κόπωση	-	Συχνές
	Θωρακικό άλγος, άλγος	-	Όχι συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Αυξημένη ALT και/ή AST	-	Συχνές
	Αυξημένη CPK αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, μη φυσιολογικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας	-	Όχι συχνές

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

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

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Επιδράσεις στους νεφρούς:* Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών εμβάπτισης (dipstick) και είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη. Μεταβολές στην πρωτεΐνη των ούρων από πλήρη απουσία ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο παρατηρήθηκαν στο <1% των ασθενών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας

με 10 mg και 20 mg, και περίπου στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 40 mg. Μια μικρή αύξηση στη μεταβολή από πλήρη απουσία ή ίχνη σε + παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία μειώνεται ή εξαφανίζεται αυτόματα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Η ανασκόπηση των δεδομένων από κλινικές δοκιμές και η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος δεν έχουν εντοπίσει μέχρι σήμερα αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της πρωτεϊνουρίας και της οξείας ή εξελισσόμενης νεφρικής νόσου.

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

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

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

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

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

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

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

#### Εργαστηριακές τιμές

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας με εξετιμίμπη, η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST  $\geq 3$  X ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης (0,5%) και του εικονικού φαρμάκου (0,3%). Σε δοκιμές συγχρηγήσης, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1,3% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με στατίνη και 0,4% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνη ως μονοθεραπεία. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δεν σχετιζόνταν με χολόσταση, και επανήλθαν στις αρχικές τιμές μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνεχιζόμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές με εξετιμίμπη, αναφέρθηκε CPK >10 X ULN σε 4 από τους 1.674 (0,2%) ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία έναντι 1 από τους 786 (0,1%) ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, και σε 1 από τους 917 (0,1%) ασθενείς στους οποίους συγχρηγήθηκε εξετιμίμπη και μια στατίνη έναντι 4 από τους 929 (0,4%) ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μια στατίνη ως μονοθεραπεία. Δεν παρουσιάστηκε επιπλέον μυοπάθεια ή ραβδομύολυση που να σχετίζεται με την εξετιμίμπη συγκριτικά με το αντίστοιχο σκέλος ελέγχου (εικονικό φάρμακο ή στατίνη ως μονοθεραπεία) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης >10xULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη φυσική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μια κλινική δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά τα άλλα, το προφίλ



ασφάλειας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Σε μια μελέτη με εξετιμίμπη που περιλάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 138), αυξήσεις στην ALT και/ή στην AST ( $\geq 3X$  ULN, διαδοχικά) παρατηρήθηκαν στο 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη συγκριτικά με το 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρξαν αυξήσεις στην CPK ( $\geq 10X$  ULN). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά μυοπάθειας.

#### 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: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

#### Ροσουβαστατίνη

Πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CK. Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

#### Εξετιμίμπη

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμπης, 50 mg/ημέρα, σε 15 υγιή άτομα για έως 14 ημέρες, ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία για έως 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Στα ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων 5.000 mg/kg εξετιμίμπης σε αρουραίους και ποντικούς και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί λίγα περιστατικά υπερδοσολογίας με την εξετιμίμπη. Τα περισσότερα δεν έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: τροποποιητικοί παράγοντες λιπιδίων, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης σε συνδυασμό με άλλους τροποποιητικούς παράγοντες λιπιδίων, κωδικός ATC: C10BA06.

#### Ροσουβαστατίνη

##### Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, το ένζυμο που περιορίζει τον ρυθμό μετατροπής του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, μια 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 υποδοχέων LDL 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

Η ροσουβαστατίνη μειώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης μειώνει την ApoB, τη μηHDL-C, τη VLDL-C, τη VLDL-TG και αυξάνει την Apo A-I (βλ. Πίνακα 3). Η ροσουβαστατίνη επίσης μειώνει τις αναλογίες LDL-C/HDL-C, ολική C/HDL-C και μηHDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

**Πίνακας 3: Δοσολογική απόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Πα και Πb) (σταθμισμένη μέση ποσοστιαία μεταβολή σε σχέση με τις τιμές έναρξης)**

Δόση	N	LDL-C	Ολική-C	HDL-C	TG	μηHDL-C	ApoB	ApoA-I
Εικονικό φάρμακο	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	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 δράση επιτυγχάνεται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης απόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη απόκριση συνήθως επιτυγχάνεται μέχρι τις 4 εβδομάδες και στη συνέχεια διατηρείται.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ροσουβαστατίνη είναι αποτελεσματική σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με και χωρίς υπερτριγλυκεριδαίμια, ανεξαρτήτως φυλής, φύλου, ή ηλικίας και σε ειδικούς πληθυσμούς όπως είναι οι διαβητικοί, ή οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Από συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών φάσης III, έχειδειχθεί ότι η ροσουβαστατίνη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της πλειονότητας των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου Πα και Πb (μέση τιμή LDL-C κατά την έναρξη περίπου 4,8 mmol/l) όσον αφορά τους αναγνωρισμένους στόχους των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (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 ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία έλαβαν ροσουβαστατίνη από 20 mg έως 80 mg σύμφωνα με ένα σχεδιασμό υποχρεωτικής τιτλοποίησης της δόσης. Όλες οι δόσεις κατέδειξαν ευεργετική επίδραση στις λιπιδικές παραμέτρους και στους στόχους της θεραπείας. Μετά από τιτλοποίηση σε μια ημερήσια δόση των 40 mg (θεραπεία 12 εβδομάδων), η LDL-C μειώθηκε κατά 53%. Στο 33% των ασθενών επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (< 3 mmol/l).

Σε μια υποχρεωτικής τιτλοποίησης, ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή, 42 ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία αξιολογήθηκαν για την απόκρισή τους σε δόσεις ροσουβαστατίνης 20–40 mg. Στο σύνολο του πληθυσμού, η μέση μείωση της LDL-C ήταν 22%.

#### Εξετιμίμηση

##### Μηχανισμός δράσης

Η εξετιμίμηση ανήκει σε μια νέα κατηγορία υπολιπιδαιμικών ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Η εξετιμίμηση είναι δραστική κατά την από στόματος χορήγηση, και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες ουσιών που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ. στατίνες, δεσμευτικοί παράγοντες χολικών οξέων [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος, και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμησης είναι ο μεταφορέας στερολών, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Η εξετιμίμηση εντοπίζεται στη ψυκτροειδή παρυφή του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε ελάττωση της προσαγόμενης εντερικής χοληστερόλης

στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και από κοινού αυτοί οι διακριτοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματική μείωση της χοληστερόλης. Σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων σε 18 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η εξετιμίμη ανέστειλε την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης κατά 54%, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Διεξήχθη μια σειρά προκλινικών μελετών για τον προσδιορισμό της εκλεκτικότητας της εξετιμίμης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμη ανέστειλε την απορρόφηση της [14C]-χοληστερόλης χωρίς καμία επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών οξέων, της προγεστερόνης, της αιθινυλοιστραδιόλης, ή των λιποδιαλυτών βιταμινών A και D.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ποικίλουν ανάλογα με το επίπεδο της ολικής-C και της LDL-C και αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο της HDL-C.

Η χορήγηση εξετιμίμης με μια στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο και ιστορικό επεισοδίων ΟΣΣ.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η εξετιμίμη, είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχρηγούμενη με στατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), την LDL-C, την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B), και τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την HDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

#### Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία

Σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων, 769 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που ήδη λάμβαναν μονοθεραπεία με στατίνη και δεν είχαν επιτύχει το στόχο στη μείωση της LDL-C (2,6 έως 4,1 mmol/l [100 έως 160mg/dl], ανάλογα με τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη) σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμη 10 mg είτε εικονικό φάρμακο επιπροσθέτως στην υφιστάμενη θεραπεία τους με στατίνη.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη, και που δεν βρίσκονταν στο στόχο LDL-C κατά την έναρξη της μελέτης (~82%), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμη, πέτυχαν το στόχο τους για την LDL-C στο τελικό σημείο της μελέτης σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο, 72% και 19% αντιστοίχως. Οι αντίστοιχες μειώσεις της LDL-C ήταν σημαντικά διαφορετικές (25% και 4% για την εξετιμίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως). Επιπλέον, η εξετιμίμη, προστιθέμενη στην υφιστάμενη θεραπεία με στατίνη, μείωσε σημαντικά την ολική-C, την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την HDL-C, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η εξετιμίμη ή το εικονικό φάρμακο προστιθέμενα στη θεραπεία με στατίνη μείωσαν τη διάμεση τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά 10% ή κατά 0% από την αρχική τιμή, αντιστοίχως.

Σε δύο διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε 1.719 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, η εξετιμίμη 10 mg μείωσε σημαντικά την ολική-C (13%), την LDL-C (19%), την Apo B (14%), και τα TG (8%) και αύξησε την HDL-C (3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η εξετιμίμη δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E, καμία επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης και, όπως συμβαίνει και με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες, δεν επηρέασε την παραγωγή των στεροειδών ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων.

#### Ροσουβαστατίνη/Εξετιμίμη

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων, κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων,

αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης 10 mg προστιθέμενη σε σταθερή θεραπεία ροσουβαστατίνης έναντι της ανοδικής τιτλοποίησης της ροσουβαστατίνης από 5 σε 10 mg ή από 10 σε 20 mg (n=440). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η εξετιμίμπη προστιθέμενη σε σταθερή ροσουβαστατίνη 5 mg ή 10 mg, μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 21%. Αντιθέτως, ο διπλασιασμός της ροσουβαστατίνης σε 10 mg ή 20 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 5,7% (διαφορά μεταξύ των ομάδων 15,2%,  $p < 0,001$ ). Μεμονωμένα, η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 5 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από τη ροσουβαστατίνη 10 mg (διαφορά 12,3%,  $p < 0,001$ ), και η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από τη ροσουβαστατίνη 20 mg (διαφορά 17,5%,  $p < 0,001$ ).

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων διεξήχθη για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ροσουβαστατίνης 40 mg ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη 10 mg σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας καρδιακής νόσου (n=469). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη από ότι μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη, πέτυχαν το στόχο της ATP III LDL χοληστερόλης ( $< 100$  mg/dl, 94,0% έναντι 79,1%,  $p < 0,001$ ) και τον προαιρετικό στόχο της LDL χοληστερόλης ( $< 70$  mg/dl) για ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (79,6% έναντι 35,0%,  $p < 0,001$ ). Ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης μείωσε την LDL χοληστερόλη σημαντικά περισσότερο από ότι η ροσουβαστατίνη (-69,8% έναντι -57,1%,  $p < 0,001$ ). Άλλες παράμετροι του προφίλ λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών βελτιώθηκαν επίσης σημαντικά ( $p < 0,001$ ) με ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Co-Rosunador σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της αυξημένης χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Ροσουβαστατίνη

#### Απορρόφηση

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

#### Κατανομή

Η ροσουβαστατίνη προσλαμβάνεται εκτεταμένα από το ήπαρ που 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 συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη.

#### Βιομετασχηματισμός

Η ροσουβαστατίνη υφίσταται περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη αποτελεί ασθενές υπόστρωμα του διαμεσολαβούμενου από το κυτόχρωμα P450 μεταβολισμού. Το CYP2C9 ήταν το κύριο εμπλεκόμενο ισοένζυμο, 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 περίπου κατά 50% λιγότερο δραστικός από τη ροσουβαστατίνη ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δράσης επί της κυκλοφορούσας HMG CoA αναγωγής.

#### Αποβολή

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

Περίπου το 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η γεωμετρική μέση κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η ηπατική πρόσληψη της ροσουβαστατίνης εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική αποβολή της ροσουβαστατίνης.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

#### **Ειδικοί πληθυσμοί:**

##### *Ηλικία και φύλο*

Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων εθελοντών (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

##### *Φυλή*

Μελέτες φαρμακοκινητικής δείχνουν περίπου διπλάσια αύξηση στη διάμεση AUC και  $C_{max}$  σε άτομα Ασιατικής καταγωγής (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιππινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) συγκριτικά με τους Καυκάσιους. Οι Ασιάτες-Ινδοί παρουσιάζουν περίπου 1,3πλάσια αύξηση στη διάμεση AUC και  $C_{max}$ . Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν αποκάλυψε κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ των ομάδων Καυκάσιας και Μαύρης Φυλής.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη σε άτομα με διαφόρων βαθμών νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης ή του N-απομεθυλωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CrCl < 30$  ml/min) είχαν τριπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση στο πλάσμα και εννεαπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-απομεθυλωμένου μεταβολίτη συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση ήταν περίπου κατά 50% υψηλότερες συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη σε άτομα με διαφόρων βαθμών ηπατική δυσλειτουργία, δεν υπήρξε ένδειξη αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μικρότερη. Ωστόσο, δύο άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh 8 και 9 παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια συγκριτικά με τα άτομα με χαμηλότερη βαθμολογία κατά Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολογία κατά Child-Pugh άνω του 9.

##### *Γενετικοί πολυμορφισμοί*

Η διάταξη των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες μεταφορείς OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) και/ή ABCG2 (BCRP), υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Ατομικοί πολυμορφισμοί των SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) σε σύγκριση με τους γονότυπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Αυτός ο συγκεκριμένος προσδιορισμός γονοτύπων δεν τεκμηριώνεται στην κλινική πρακτική, αλλά για τους ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν αυτούς τους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δύο μελέτες φαρμακοκινητικής με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη ως δισκία) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10-17 ή 6-17 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 ως προς τη δόση και το χρόνο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 2 ετών.

### Εξετιμίμνη

#### Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η εξετιμίμνη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται εκτενώς σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο της εξετιμίμνης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται εντός 1 έως 2 ωρών για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμνης και εντός 4 έως 12 ωρών για την εξετιμίμνη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμνης δεν μπορεί να προσδιοριστεί καθώς η ουσία είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε υδατικά μέσα, τα οποία είναι κατάλληλα για ένεση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά) δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης εξετιμίμνης όταν χορηγήθηκε ως δισκία εξετιμίμνης των 10 mg. Η εξετιμίμνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

#### Κατανομή

Η εξετιμίμνη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμνης δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος κατά 99,7% και κατά 88 έως 92%, αντίστοιχα.

#### Βιομετασχηματισμός

Η εξετιμίμνη μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύζευξης με γλυκουρονίδιο (μια αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (μια αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμνη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμνης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύονται στο πλάσμα, αποτελώντας περίπου το 10 έως 20% και το 80 έως 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντίστοιχα. Τόσο η εξετιμίμνη όσο και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμνης αποβάλλονται βραδέως από το πλάσμα με ενδείξεις σημαντικής εντεροηπατικής ανακύκλωσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμνης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμνης είναι περίπου 22 ώρες.

#### Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση  $^{14}C$ -εξετιμίμνης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμνη αντιπροσώπευσε περίπου το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου το 78% και το 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια περιόδου συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρξαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

### **Ειδικοί πληθυσμοί:**

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμνης είναι παρόμοια μεταξύ των παιδιών ηλικίας  $\geq 6$  ετών και των ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας  $< 6$  ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με HoFH, HeFH, ή σιτοστερολαιμία.

#### *Ηλικιωμένοι*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της συνολικής εξετιμίμνης είναι περίπου 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) από ότι στα νεαρά άτομα (ηλικίας 18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεαρών ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία με εξετιμίμνη. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από εφάπαξ δόση εξετιμίμνης 10 mg, η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμνη αυξήθηκε

περίπου κατά 1,7 φορές στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5 ή 6), συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 έως 9), η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) ηπατική δυσλειτουργία, η εξετιμίμπη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση CrCl  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές, συγκριτικά με τα υγιή άτομα (n=9). Αυτό το αποτέλεσμα δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτή τη μελέτη (ο οποίος είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και λάμβανε πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) είχε κατά 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στη συνολική εξετιμίμπη.

#### *Φύλο*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της συνολικής εξετιμίμπης είναι ελαφρώς υψηλότερες (περίπου κατά 20%) στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία με εξετιμίμπη. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Ροσουβαστατίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ειδικές δοκιμασίες για επιδράσεις στο hERG δεν έχουν αξιολογηθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης ήταν οι ακόλουθες: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, ιστοπαθολογικές ηπατικές μεταβολές που πιθανώς οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς, αρουραίους, και σε μικρότερο βαθμό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε τοξικότητα στους όρχεις σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένα μεγέθη νεογνών, μειωμένο βάρος νεογνών και μειωμένη επιβίωση νεογνών να παρατηρούνται σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές πάνω από τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης.

#### Εξετιμίμπη

Μελέτες σε ζώα για τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποια όργανα-στόχους για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες θεραπεία με εξετιμίμπη ( $\geq 0,03$  mg/kg/ημέρα), η συγκέντρωση της χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μία μελέτη διάρκειας ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης ή άλλες επιδράσεις στο ήπαρ και τις χοληφόρους. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Σε μελέτες συγχορήγησης με εξετιμίμπη και στατίνες, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά αυτές που τυπικά σχετίζονται με τις στατίνες. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο

έντονες από αυτές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της θεραπείας συγχορήγησης. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες αλληλεπιδράσεις στις κλινικές μελέτες. Εμφανίστηκαν μυοπάθειες σε αρουραίους μόνο μετά από έκθεση σε δόσεις, οι οποίες ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (περίπου 20 φορές το επίπεδο AUC για τις στατίνες και 500 ως 2.000 φορές το επίπεδο AUC για τους δραστικούς μεταβολίτες).

Σε μια σειρά in vivo και in vitro δοκιμασιών, η εξετιμίμπη, η οποία χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή συγχορηγήθηκε με στατίνες, δεν παρουσίασε γονοτοξικό δυναμικό. Οι μακροχρόνιες δοκιμασίες καρκινογένεσης με εξετιμίμπη ήταν αρνητικές.

Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων, ούτε βρέθηκε να είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια, ούτε είχε επίδραση στην προγεννητική ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπέρασε τον πλακουντιακό φραγμό σε αρουραίους και κουνέλια σε κατάσταση κύησης, όταν χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση εξετιμίμπης και στατινών δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους. Σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης, παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συγκόλληση θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με λοβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα θανατηφόρες επιδράσεις στα έμβρυα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)  
Λακτόζη  
Μαννιτόλη (E421)  
Κροσποβιδόνη τύπου A  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)  
Ποβιδόνη K30  
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)  
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο (E551)

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Λακτόζη μονοϋδρική  
Υπρομελλόζη (E464)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Τριασετίνη  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο στα δισκία 10 mg/10 mg  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) – μόνο στα δισκία 20 mg/10 mg

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

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



Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

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

Κυψέλη (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 30, 40, 90 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 5  
27472 Cuxhaven  
Γερμανία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Co-Rosuvador 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 45118/8-5-2023  
Co-Rosuvador 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 45119/8-5-2023  
Co-Rosuvador 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 45120/8-5-2023

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Μαΐου 2023  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

19 Μαΐου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)