

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rossta 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rossta 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rossta 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rossta 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 10,40 mg ασβεστιούχο Ροσουβαστατίνη, που ισοδυναμεί με 10 mg Ροσουβαστατίνη

Rossta 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 20,80 mg ασβεστιούχο Ροσουβαστατίνη, που ισοδυναμεί με 20 mg Ροσουβαστατίνη

Rossta 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 41,60 mg ασβεστιούχο Ροσουβαστατίνη, που ισοδυναμεί με 40 mg Ροσουβαστατίνη

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο των 10 mg περιέχει 93,30 mg λακτόζη μονοϋδρική, 0,057 mg κόκκινη λάκκα αλουμινίου (Allura red AC aluminium lake - E 129), 0,0495 mg κίτρινη λάκκα αλουμινίου (sunset yellow FCF aluminium lake - E 110) και 0,1 mg λεκιθίνη (σόγιας) (E322) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κάθε δισκίο των 20 mg περιέχει 186,60 mg λακτόζη μονοϋδρική, 0.114 mg κόκκινη λάκκα αλουμινίου (Allura red AC aluminium lake - E 129), 0.099 mg κίτρινη λάκκα αλουμινίου (sunset yellow FCF aluminium lake - E 110) και 0,2 mg λεκιθίνη (σόγιας) (E322) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κάθε δισκίο των 40 mg περιέχει 181.05 mg λακτόζη μονοϋδρική, 0.114 mg κόκκινη λάκκα αλουμινίου (Allura red AC aluminium lake - E 129), 0.099 mg κίτρινη λάκκα αλουμινίου (sunset yellow FCF aluminium lake - E 110) και 0,2 mg λεκιθίνη (σόγιας) (E322) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για την πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα δισκία.

Τα Rossta 10 mg επικαλυμμένα δισκία είναι ροζ, με εγχαραγμένο το 10 από την μια πλευρά, κυκλικά, αμφίκυρταδισκία με διάμετρο 7,10 mm (\pm 0,5 mm).

Τα Rossta 20 mg επικαλυμμένα δισκία είναι ροζ, με εγχαραγμένο το 20 από την μια πλευρά, κυκλικά επικαλυμμένα δισκία με διάμετρο 9,10 mm (\pm 0,5 mm).

Τα Rossta 40 mg επικαλυμμένα δισκία είναι ροζ, με εγχαραγμένο το 40 από την μια πλευρά, κυκλικά επικαλυμμένα δισκία με διάμετρο 11,70 mm (\pm 0.5 mm) σε μήκος και 7,10 mm (\pm 0,5 mm) σε πλάτος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Πα, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου Πb), ως συμπλήρωμα της διαίτας, όταν η ανταπόκριση στην διαίτα και άλλες μη φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκής.

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ως συμπλήρωμα της διαίτας και άλλων θεραπευτικών αγωγών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση της LDL εκ του πλάσματος) ή όταν αυτές οι αγωγές δεν είναι κατάλληλες.

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων

Πρόληψη των κύριων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που εκτιμάται ότι είναι υψηλού κινδύνου να παρουσιάσουν το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 5.1), ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί στην καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα, 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.

Δοσολογία

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας

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 αλλάζουν από θεραπεία με άλλον αναστολέα 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.). Λόγω της αυξημένης συχνότητας αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με την δόση των 40 mg σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.8), μια τελική τιτλοποίηση 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). Όταν χορηγηθεί η δόση των 40 mg, συνιστάται επίβλεψη από ειδικό γιατρό.

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική χρήση πρέπει να διεξάγεται μόνο από ειδικούς.

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

Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

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

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

Η τιτλοποίηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την ατομική απόκριση και την ανοχή των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Στα παιδιά και τους εφήβους πρέπει να εφαρμόζεται καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη και η διαίτα θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε παιδιά 6 με 17 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία η συνιστώμενη μέγιστη δόση είναι 20 mg μία φορά ημερησίως.

Συνιστάται δόση έναρξης των 5 έως 10 mg μια φορά ημερησίως ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και την προηγούμενη χρήση στατινών. Η τιτλοποίηση στην μέγιστη δόση των 20 mg μία φορά ημερησίως θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την ατομική απόκριση και την ανοχή των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Στα παιδιά και τους εφήβους πρέπει να εφαρμόζεται καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη και η διαίτα θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

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

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

Παιδιά μικρότερα από 6 ετών

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

Ηλικιωμένος

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

Νεφρική ανεπάρκεια

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

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

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπήρξε αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε ροσουβαστατίνη 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). Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh άνω του 9. Η χρήση του ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φυλή

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

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 5.2). Για ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν τέτοιους ειδικούς τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση του Rossta.

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).

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

Αυτό το προϊόν δεν διέθεται σε 5 mg, αλλά αυτή η δοσολογία μπορεί να διατίθεται από άλλους κατόχους της άδειας της χρήσης.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) αυξάνεται όταν το Rossta 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 πρωτεασών συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη και/ή τιπραναβίρη βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Όποτε είναι δυνατόν, εναλλακτικά φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και, εάν είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Rossta. Σε περιπτώσεις όπου είναι αναπόφευκτη η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Rossta, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και η ρύθμιση της δοσολογίας του Rossta (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Rossta μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Το Rossta αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη ροσουβαστατίνη 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 3 φορές το ανώτατο όριο 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 δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min)
- υποθυροειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιβράτης
- κατάχρηση αλκοόλ
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων του πλάσματος
- χορήγηση σε Ασιάτες ασθενείς
- ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών

(βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στους νεφρούς

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

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύς

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομυόλυση, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις >20 mg. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ραβδομυόλυσης με τη χρήση εξετιμίμπης σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.5) και απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μαζί.

Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα αναφοράς της ραβδομυόλυσης που σχετίζεται με το ροσουβαστατίνη κατά την χρήση του μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 40 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 αναγωγής, το ροσουβαστατίνη 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

- αναγωγής ή φιβράτη
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία >70 ετών
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων του πλάσματος (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2)
- 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 x 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 ≤5 x ULN). Εάν τα συμπτώματα παρέλθουν και τα επίπεδα CK υποχωρήσουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί η επανέναρξη του Rossta ή εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Μέτρηση των επιπέδων CK, ως εξέταση ρουτίνας, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται. Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) χαρακτηρίζεται κλινικά από εγγύς μυϊκή αδυναμία και αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης στον ορό, που επιμένουν ανεξάρτητα από τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε κλινικές μελέτες, σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν Rossta 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 αναγωγής μαζί με παράγωγα ινικού οξέος, συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζιλής, με κυκλοσπορίνη, νικοτινικό οξύ, αντιμυκητιασικά τύπου -αζολών, αναστολείς πρωτεάσης και μακρολιδικά αντιβιοτικά. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Συνεπώς ο συνδυασμός Rossta και γεμφιβροζιλής δε συνιστάται. Το όφελος από την περαιτέρω μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Rossta 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. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Το Rossta δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστημικά χορηγούμενο φουσιδικό οξύ ή εντός 7 ημερών από την διακοπή αγωγής του φουσιδικού οξέος. Σε ασθενείς που η χρήση συστημικά χορηγούμενου φουσιδικού οξέος είναι απαραίτητη, η αγωγή με στατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια αγωγής του φουσιδικού οξέος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομυόλυσης (περιλαμβανομένων και θανάτων) σε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό φουσιδικού οξέος και στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5.) Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εμφανίσουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας. Η αγωγή με στατίνη μπορεί να επανεκκινηθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται η μακροχρόνια συστημική χορήγηση φουσιδικού οξέος, πχ για την θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχωρηγής Rossta και φουσιδικού οξέος πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και να διεξάγεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Το Rossta δεν πρέπει να χορηγείται σε κανέναν ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που

υποδηλώνει μυοπάθεια ή που 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 αναγωγής, το ροσουβαστατίνη 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 Rossta θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνιστάται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) κατά την χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

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

Φυλή

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

Αναστολείς Πρωτεασών

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα που ελάμβαναν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεασών σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος της μείωσης των λιπιδίων με τη χρήση του Rossta σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών καθώς και το ενδεχόμενο για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και την προς τα άνω τιτλοποίηση δόσεων του Rossta σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεασών.

Η συγχορήγηση με κάποιους από τους αναστολείς πρωτεασών δεν συνιστάται εκτός εάν ρυθμίζεται η δόση του Rossta (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.5)

Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ειδικά σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Στα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και επιδείνωση της γενικότερης 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

Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγει ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η επίσημη φροντίδα του διαβήτη είναι κατάλληλη. Αυτός ο κίνδυνος, όμως, αντισταθμίζεται από τη μείωση σε αγγειακό κίνδυνο με στατίνες και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να αποτελεί λόγο για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς

σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 με 6,9 mmol/L, ΔΜΣ >30 kg / m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά και βιοχημικά, σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες.

Στην μελέτη JUPITER η συνολική αναφερόμενη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη ήταν 2,8% για τη ροσουβαστατίνη και 2,3% για το εικονικό φάρμακο, κυρίως σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας (5,6 με 6,9 mmol/L).

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής ανάπτυξης (ύψος), του βάρους, του ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) και δευτερευόντων χαρακτηριστικών της σεξουαλικής ωρίμανσης - Tanner stages σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 με 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη είναι περιορισμένη σε χρονική περίοδο δύο ετών. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 5.1)

Σε κλινική μελέτη σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν ροσουβαστατίνη για 52 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της CK >10 x ULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με αντίστοιχες κλινικές μελέτες σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8).

Δυσανεξία στη Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Λεκιθίνη (Σόγια)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Εάν ο ασθενής είναι αλλεργικός στα φυστίκια ή στη σόγια δεν πρέπει να χρησιμοποιεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη ροσουβαστατίνη

Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφορέα: Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η συγχορήγηση του Rossta 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 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

Κυκλοσπορίνη: Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με Rossta και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλ. Πίνακα 1).

Το Rossta αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Αναστολείς πρωτεασών: Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα της πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 1). Για παράδειγμα σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές σχετίστηκε με μία κατά προσέγγιση τριπλάσια και επταπλάσια αύξηση στην AUC και την C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Μπορεί να ληφθεί υπόψη, η ταυτόχρονη χρήση του Rossta και

ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης, μετά από προσεκτική εξέταση της προσαρμογής της δόσης του Rossta με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης της ροσουβαστατίνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

Γεμφιβροζίλη και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα: Η συγχορήγηση Rossta με γεμφιβροζίλη επέφερε διπλασιασμό της C_{max} και της AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται σχετικές φαρμακοκινητικές 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 αναγωγάσης, πιθανώς γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται και ως μονοθεραπεία. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να ξεκινούν τη θεραπεία με 5 mg.

Εξετιμίμη: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης 10 mg και εξετιμίμης 10 mg οδήγησε σε αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,2 φορές σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (Πίνακας 1). Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα σε ροσουβαστατίνη και εξετιμίμη δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450: Τα αποτελέσματα *in vitro* και *in vivo* μελετών δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη είναι «φτωχό» υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Συνεπώς δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να προέρχονται από τον μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογές της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης Πίνακα 1)

Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση Rossta με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση σε ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να προσαρμόζονται οι δόσεις του Rossta. Ξεκινήστε με 5 mg ροσουβαστατίνη μία φορά την ημέρα, εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2πλάσια ή μεγαλύτερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση του Rossta θα πρέπει να ρυθμιστεί έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση της ροσουβαστατίνης να μην υπερβαίνει τα 40 mg ημερήσιας δόσης του Rossta χωρίς αλληλεπίδραση φαρμάκων, για παράδειγμα, μια δόση 20 mg Rossta με γεμφιβροζίλη (1,9-φορές αύξηση), και μια δόση 10 mg Rossta με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (3,1-φορές αύξηση).

Πίνακας 1. Επίδρασεις συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση ροσουβαστατίνης (AUC σε φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές

Αλληλεπιδρών δοσολογικό σχήμα	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημερών	7,1-φορές ↑
Ρεγοραφενίμη 160 mg, OD, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	3,8-φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1-φορές ↑
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 ↑
Αλληλεπιδρών δοσολογικό σχήμα	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC* της ροσουβαστατίνης
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ ελμπασβίρη 50mg OD, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,3-φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/ πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημερών	2,2-φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημερών	2,1-φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση φόρτισης, ακολουθείται από 75 mg μετά από 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2-φορές ↑
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	1,9-φορές ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,6-φορές ↑
Δαρουναβίρη 600 mg/ ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημερών	1,5-φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4-φορές ↑
Δρονεδαρόνη 400 mg BID	Μη διαθέσιμο	1,4-φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4-φορές ↑**
Εζετιμίμη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg, OD, 14 ημερών	1,2-φορές ↑**
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔ □
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημερών	↔ □
Silymarin 140 mg TID, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔ □
Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 ημέρες	10 mg, 7 ημερών	↔ □
Ριφαμπίνη 450 mg OD, 7 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	↔ □
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	↔ □

Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	↔ □
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	47% ↓
<p>* Τα δεδομένα που δίνονται ως μεταβολή κατά x-φορές αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της ροσουβαστατίνης μόνο. Τα δεδομένα που δίνονται ως % μεταβολή αντιπροσωπεύουν την επί της εκατό (%) διαφορά σε σχέση μόνο με τη ροσουβαστατίνη. Η αύξηση σημειώνεται με το σύμβολο “↑”, καμία μεταβολή με το “↔”, μείωση με το “↓”.</p> <p>** Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες αλληλεπιδράσεων σε διαφορετικές δόσεις Rossta, ωστόσο ο πίνακας δείχνει τις πιο σημαντικές αναλογίες OD = μια φορά την ημέρα; BID = δυο φορές την ημέρα; TID = τρεις φορές την ημέρα; QID = τέσσερις φορές την ημέρα</p>		

Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η έναρξη της θεραπείας με Rossta ή η τιτλοποίηση σε μεγαλύτερες δόσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά) μπορεί να επιφέρει αύξηση στις τιμές INR (International Normalised Ratio). Η διακοπή του Rossta ή η τιτλοποίηση σε μικρότερες δόσεις μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών INR. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται κατάλληλος έλεγχος των τιμών INR.

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης: Ταυτόχρονη χορήγηση Rossta με από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό επέφερε αύξηση στην AUC της αιθυνολοιστραδιόλης και νοργεστρέλης κατά 26% και 34% αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αυτά 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 Rossta και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης 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:

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

Φουσιδικό οξύ: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ροσουβαστατίνη και φουσιδικό οξύ. Ο κίνδυνος μυοπάθειας, περιλαμβανομένης και της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση συστημικού φουσιδικού οξέος με στατίνες. Η συγχορήγηση αυτού του συνδυασμού μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις και των δυο παραγόντων στον ορό. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε βασίζεται στην φαρμακοκινητική ή στην φαρμακοδυναμική ή και στις δυο) είναι ακόμα άγνωστος. Υπάρχουν αναφορές ραβδομύωσης (περιλαμβανομένων και θανάτων) σε ασθενείς που έχουν λάβει αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η αγωγή με συστημικό χορηγούμενο φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με Rossta θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη την διάρκεια χορήγησης του φουσιδικού οξέως. **Επίσης βλ. παράγραφο 4.4.**

Παιδιατρικός πληθυσμός: Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η

έκταση των αλληλεπιδράσεων σε παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Rossta αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό.

Εγκυμοσύνη 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. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το προϊόν αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Rossta στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, βάσει των φαρμακοδυναμικών του ιδιοτήτων, το Rossta 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 ροσουβαστατίνη είναι συνήθως ήπιες και παροδικές.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη αποχώρησε εξαιτίας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

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

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
--------------------------------	--------	------------	---------	--------------	------------

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του αγγειοιδήματος		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σακχαρώδης διαβήτης ¹				
Ψυχιατρικές διαταραχές					Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη			Πολυνευροπάθεια Απώλεια μνήμης	Περιφερική νευροπάθεια Διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της άπνειας και των εφιαλτών)
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου					Βήχας Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσκοιλιότητα Ναυτία Κοιλιακός άλγος		Παγκρεατίτιδα		Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών	Ίκτερος Ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα			Σύνδρομο Stevens-Johnson

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία		Μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) Ραβδομύολυση	Αρθραλγία	Διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ασθένεια				Οίδημα

¹ Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας)

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

Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick), και είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. 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. Η ανασκόπηση των δεδομένων κλινικών δοκιμών και η εμπειρία από την κυκλοφορία του προϊόντος μέχρι σήμερα δεν υποδηλώνουν ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ πρωτεϊνουρίας και οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου.

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

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

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

Δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα CK έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. 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).

Ηπατικές επιδράσεις

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

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συχνότητα αναφοράς ραβδομύολυσης, σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

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 κινάσης (CK). Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, η οποία αποτελεί το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό μετατροπής του 3-υδροξυ-3 μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, μια πρόδρομη ουσία της

χοληστερόλης. Η κύρια περιοχή δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο στόχος για τη μείωση της χοληστερόλης.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το ροσουβαστατίνη 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 3). Το ροσουβαστατίνη επίσης ελαττώνει τα κλάσματα LDL -C/HDL-C, ολική C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Πίνακας 3 Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Πα και Πb) (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 ροσουβαστατίνη 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 και ασφάλεια

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

Από συγκεντρωτικά στοιχεία μελετών φάσης III το ροσουβαστατίνη αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου Πα και Πb (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 ροσουβαστατίνη από 20 mg έως 80 mg σύμφωνα με ένα σχεδιασμό υποχρεωτικής τιτλοποίησης της δόσης. Όλες οι δόσεις παρουσίασαν ευεργετική επίδραση στις λιπιδικές παραμέτρους και στους στόχους της θεραπείας. Μετά την τιτλοποίηση σε ημερήσια δόση 40 mg (διάστημα θεραπείας 12 εβδομάδων) η LDL-C μειώθηκε κατά 53%. Στο τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/L).

Σε μία ανοιχτή μελέτη υποχρεωτικής τιτλοποίησης, 42 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 8 παιδιατρικών ασθενών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αξιολογήθηκαν για την

ανταπόκρισή τους σε δόσεις ροσουβαστατίνη 20 - 40 mg. Στο σύνολο του πληθυσμού, η μέση ελάττωση της LDL-C ήταν 22%.

Σε κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών, το ροσουβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση των τριγλυκεριδίων, όταν συγχωρηγείται με φαινοφιμπράτη και στην αύξηση των επιπέδων HDL- χοληστερόλης, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νιασίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (METEOR), 984 ασθενείς ηλικίας 45 έως 70 ετών και με χαμηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (οριζόμενος ως 10-ετής κίνδυνος κατά Framingham < 10%), με μέση τιμή LDL-χοληστερόλης 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), αλλά με υποκλινική αθηροσκλήρωση (εντοπιζόμενη από το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδος CIMT), τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg ροσουβαστατίνης εφάπαξ ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο για 2 έτη. Η ροσουβαστατίνη ελάττωσε σημαντικά το ρυθμό εξέλιξης του μέγιστου CIMT για τα 12 σημεία της καρωτίδας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά $-0,0145$ mm/έτος [95% διάστημα εμπιστοσύνης $-0,0196, -0,0093, p < 0,0001$]. Η αλλαγή από την γραμμή εκκίνησης ήταν $-0,0014$ mm / έτος ($-0,12\%$ /έτος (μη σημαντική)) για την ροσουβαστατίνη συγκριτικά με μία πρόοδο $+0,0131$ mm/έτος ($1,12\%$ /έτος ($p < 0,0001$)) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν έχει καταδειχθεί άμεση συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του CIMT και στη μείωση του κινδύνου για καρδιοαγγειακά επεισόδια. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε στην METEOR είναι χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και δεν εκπροσωπεί τον πληθυσμό στόχο του ροσουβαστατίνη 40 mg. Η δόση των 40 mg πρέπει να συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη επιλέχθηκαν τυχαία για το εικονικό φάρμακο ($n = 8901$) ή τη ροσουβαστατίνη 20 mg μία φορά ημερησίως ($n = 8901$) και ήταν υπό παρακολούθηση για μία μέση διάρκεια 2 χρόνων.

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

Σε μία post-hoc ανάλυση μίας υποομάδας υψηλού κινδύνου με αρχική τιμή Framingham risk score $>20\%$ (1558 άτομα) υπήρξε σημαντική μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p=0,028$) στη θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η απόλυτη μείωση κινδύνου στο ποσοστό συμβαμάτων ανά 1000 ασθενείς-χρόνο ήταν 8,8. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p=0,193$). Σε μία post-hoc ανάλυση μιας υποομάδας υψηλού κινδύνου (συνολικά 9302 άτομα) με αρχική τιμή κινδύνου SCORE $\geq 5\%$ (υπολογίστηκε να συμπεριληφθούν άτομα άνω των 65 ετών) υπήρχε σημαντική μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p=0,0003$) στη θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η απόλυτη μείωση κινδύνου στο ποσοστό συμβαμάτων ήταν 5,1 ανά 1000 ασθενείς-χρόνο. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p=0,076$).

Στην μελέτη JUPITER, υπήρξαν 6,6 % ασθενείς της ομάδας της ροσουβαστατίνης και 6,2 % της ομάδας του εικονικού φαρμάκου που σταμάτησαν τη θεραπεία στη μελέτη λόγω κάποιου ανεπιθύμητου συμβάντος. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν: μυαλγία (0,3 % ροσουβαστατίνη, 0,2% εικονικό φάρμακο), κοιλιακό άλγος (0,03 % ροσουβαστατίνη, 0,02 % εικονικό φάρμακο) και εξάνθημα (0,02% ροσουβαστατίνη, 0,03% εικονικό φάρμακο). Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο με το

εικονικό φάρμακο ήταν: ουρολοίμωξη (8,7 % ροσουβαστατίνη, 8,6% εικονικό φάρμακο), ρινοφαρυγγίτιδα (7,6 % ροσουβαστατίνη, 7,2 % εικονικό φάρμακο), οσφυαλγία (7,6% ροσουβαστατίνη, 6,9 % εικονικό φάρμακο) και μυαλγία (7,6 % ροσουβαστατίνη, 6,6% εικονικό φάρμακο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

Στο τέλος της 40 εβδομάδων, ανοιχτής, τιτλοποίησης της δόσης έως την επίτευξη του στόχου, αύξηση της δόσης στο μέγιστο των 20 mg μία φορά ημερησίως, 70 από τους 173 ασθενείς (40,5%) πέτυχαν την επιδιωκόμενη LDL-χοληστερόλη, η οποία ήταν λιγότερο από 2,8 mmol/L.

Μετά από 52 εβδομάδες μελέτης θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτή η μελέτη (n=176) δεν ήταν κατάλληλη για διερεύνηση των σπάνιων ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

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

Μετά από 24 μήνες θεραπείας με ροσουβαστατίνη, η LS μέση εκατοστιαία μείωση από την τιμή έναρξης της LDL-χοληστερόλης ήταν -43% (Τιμή έναρξης: 236 mg/dL, Μήνας 24: 133 mg/dL). Για κάθε ηλικιακή ομάδα, οι μέσες εκατοστιαίες μειώσεις LS από τις τιμές έναρξης της LDL-χοληστερόλη ήταν -43% (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, Μήνας 24 : 124 mg/dL), -45% (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, Μήνας 24: 124 mg/dL) και -35% (Τιμή έναρξης: 241 mg/dL, Μήνας 24: 153 mg/dL) σε 6 με <10, από 10 με <14 και 14 με <18 ετών, αντιστοίχα.

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

Μετά από 24 μήνες θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική, διασταυρούμενη μελέτη με 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε 14 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6-17 ετών) με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η μελέτη περιλάμβανε μία ενεργή φάση διαιτητικής προετοιμασίας 4-εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη 10

mg, μία διασταυρούμενη φάση που αποτελούνταν από μία περίοδο θεραπείας 6-εβδομάδων με ροσουβαστατίνη 20 mg, της οποίας προηγούνταν ή ακολουθούσε μία περίοδος θεραπείας 6-εβδομάδων με εικονικό φάρμακο, και μία φάση συντήρησης 12-εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη 20 mg. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με εξετιμίμπη ή υπό θεραπεία αφαίρεσης που συμμετείχαν στη μελέτη συνέχισαν τη θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

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

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

Στα 7 παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 8 έως 17 ετών), με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία από την ανοικτής σήμανσης, αναγκαστικής τιτλοποίησης της δόσης μελέτη, που μπορούσαν να αξιολογηθούν (βλέπε παραπάνω), η ποσοστιαία μείωση της LDL-χοληστερόλης (21,0%), της Ολικής-χοληστερόλης (19,2%) και της non-HDL-C (21,0%) από την έναρξη έπειτα από 6 εβδομάδες θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg ήταν σύμφωνη με αυτήν που παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων απαλλάσσει από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ροσουβαστατίνη σε όλο το υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, την πρωτοπαθή συνδυασμένη (μικτή) δυσλιπιδαιμία και για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων, υποδηλώνουν ότι η ροσουβαστατίνη 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-απομεθυλωμένος μεταβολίτης

και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από την ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστηριότητας της κυκλοφορούσης στο αίμα HMG CoA αναγωγής.

Απέκκριση

Περίπου 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από απορροφημένη 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 ροσουβαστατίνης 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 αναγωγής, η πρόσληψη της ροσουβαστατίνης από το ήπαρ εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της ροσουβαστατίνης.

Γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη 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 ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η έκθεση σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία φαίνεται να είναι παρόμοια ή χαμηλότερη από ότι σε ενήλικες ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν σχεδόν διπλασιασμό της μέσης AUC και της C_{max} στους Ασιάτες (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιπινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ασιάτες – Ινδοί παρουσιάζουν περίπου 1,3 φορά αύξηση στην μέση AUC και C_{max}. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκασίων και Μαύρης Φυλής.

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 ροσουβαστατίνης ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl<30ml/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 ροσουβαστατίνης 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 ροσουβαστατίνη 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.

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Η Διάθεση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της

ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες μεταφορείς OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με SLCO1B1 (OATP1B1) και/ή ABCG2 (BCRP) γενετικούς πολυμορφισμούς 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 SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC γονότυπους. Αυτός ο ειδικός γονότυπος δεν αποδεικνύεται στην κλινική πρακτική, αλλά για τους ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν αυτά τα είδη των πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση του ροσουβαστατίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη ως δισκία) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10 έως 17 ή 6 έως 17 ετών (214 ασθενείς συνολικά) έδειξαν ότι η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να είναι συγκρίσιμη ή μικρότερη σχετικά με την έκθεση στους ενήλικους ασθενείς. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη σχετικά με την δόση και τον χρόνο σε περίοδο 2 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γενετοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ειδικά τεστ για την επίδραση στο hERG δεν έχουν αξιολογηθεί. Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης ήταν ως ακολούθως: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ιστοπαθολογικές ηπατικές αλλαγές που οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σε μικρότερο ποσό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπλέον, τοξικότητα στους όρχεις παρατηρήθηκε σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένο αριθμό νεογνών στη γέννα, βάρος νεογνών της γέννας και επιβίωση των νεογνών, σε τοξικές δόσεις στη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές μεγαλύτερη των θεραπευτικών επιπέδων έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Ανθρακικό νάτριο, άνυδρο
Κροσποβιδόνη (Τύπου Α)
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Τάλκης
Λεκιθίνη (Σόγια) (E322)
Κόμμι ξανθάνης
Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Allura red AC aluminium lake (E129)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασίες κυψέλης: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Αποθηκεύστε στην αρχική του συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC / PVDC // Alu blister σε χάρτινο κουτί.

Συσκευασίες: 28 ή 30 επικαλυμμένα δισκία.

Όχι όλες οι συσκευασίες μπορούν να διατεθούν στην αγορά.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swyssi AG

14 Lyoner Strasse, 60528 Frankfurt am Main,

Γερμανία

Tel. +49 69 66554 162

Email: info@swyssi.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Rossta 10 mg: 50240

Rossta 20 mg: 50241

Rossta 40 mg: 50242

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιούνιος 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2020