

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASELİP 10mg/100 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir efervesan tablette 10 mg rosuvastatine eşdeğer miktarda 10,42 mg rosuvastatin kalsiyum ve 100 mg asetilsalisilik asit bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Aşpartam (E951)	(35,00 mg)
Potasyum hidrojen karbonat	(1506,68mg)
Potasyum klorür	(57,00 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ASELİP rosuvastatin ve aspirinin birlikte kullanımının uygun olduğu hastalarda aşağıdaki hastalık ve durumlarda endikedir:

Hiperkolesteroleminin tedavisi:

Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz olduğu durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemili (Tip IIa dahil ancak heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmayan) veya karma dislipidemili (Tip IIb) yetişkinler, adölesanlar ve 10 yaş ve üstü çocuklarda kullanılır.

Diyete ve diğer lipid düşürücü tedavilere (örneğin; LDL aferez) ilave olarak ya da bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda homozigot ailesel hiperkolesterolemide kullanılır.

Kardiyovasküler olaylardan korunma:

Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, kardiyovasküler olay riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda majör kardiyovasküler olaylardan korunmada kullanılır.

Serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylardan korunma:

Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalıklardan ikincil korunmada ve bypass ameliyatı sonrasında kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ASELİP ile tedaviye başlamadan önce hastaya, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır. Doz, mevcut kılavuzlar esas alınarak, tedavinin amacına ve hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır.

ASELİP'in tavsiye edilen başlangıç dozu 10/75 mg'dır. Başlangıç dozunun seçimi, her bir hastanın kolesterol seviyesi, potansiyel advers etki riskleri kadar, gelecekteki kardiyovasküler risk de hesaba katılarak yapılmalıdır. Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler). 20 mg'lık rosuvastatin dozunun üstündeki dozlarda uzman (kardiyolog veya endokrinolog) kontrolü gereklidir. Daha düşük dozlara kıyasla ASELİP içeriğindeki rosuvastatinin 40 mg dozu ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle, dozun, maksimum rosuvastatin dozu olan 40 mg'a final titrasyonu sadece, 20 mg rosuvastatin içeren ASELİP ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ağır hiperkolesterolemili hastalarda (özellikle homozigot, heterozigot ailesel hiperlipidemili, ailesel kombine hiperkolesterolemili hastalar) düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 40 mg dozun, uzman (kardiyolog veya endokrinolog) gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Uygulama şekli:

ASELİP bir bardak suda eritilerek bekletilmeden içilmelidir.

ASELİP yemeklerden sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 ml/dak) başlangıç dozunun rosuvastatin dozu 5 mg olacak şekilde ayarlanması ve günlük rosuvastatin dozunun 10 mg'ı geçmemesi önerilir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 40 mg rosuvastatin dozu kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, ASELİP kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda ASELİP içeriğindeki rosuvastatinin sistemik yararlanımında bir artış olmamıştır. Ancak, Child-Pugh puanı 8 ve 9 olanlarda sistemik yararlanımın arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

ASELİP, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanım sadece uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

Çocuklar ve 10 ila 17 yaş arası ergenler (Tanner Evre II ve üzerindeki erkek çocukları ve ilk adetten en az 1 yıl sonraki kız çocukları):

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar ve ergenlerde normal başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Normal doz aralığı günde bir kez oral olarak 5-20 mg'dır. Pediyatrik hastalarda doz titrasyonu, tedavi önerilerinde tavsiye edildiği üzere, bireysel yanıt ve tolerabiliteye göre yürütülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Rosuvastatin ile tedaviye başlamadan önce çocuklara ve ergenlere, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır. 20 mg üzeri dozların etkinliği ve güvenliliği bu popülasyonda çalışılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda 40 mg tabletin kullanılması uygun değildir.

10 yaşın altındaki küçük çocuklar:

10 yaşın altındaki çocuklarda deneyim, az sayıda homozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar (8 yaş ve üzeri) ile sınırlıdır. Bu sebeple, ASELİP'in 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

70 yaş ve üzeri hastalarda başlangıç dozunun rosuvastatin dozu 5 mg olacak şekilde ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Yaşla ilgili başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diğer

İrk:

Uzakdoğu Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı, Koreli ve Hintli) kişilerde, ASELİP içeriğindeki rosuvastatinin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Uzakdoğu Asya kökenli hastalar başlangıç dozunun rosuvastatin dozu 5 mg olacak şekilde ayarlanması önerilir. 40 mg rosuvastatin dozu, bu hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalar:

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörler olan hastalarda başlangıç dozunun rosuvastatin dozu 5 mg olacak şekilde ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 40 mg rosuvastatin dozu, bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

4.3. Kontrendikasyonlar

ASELİP, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatin, aspirin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda
- Peptik ülser varlığında veya öyküsünde
- Hemofili ve diğer kanama bozukluklarında
- 16 yaşından küçük çocuklarda (Kawasaki hastalığı hariç)

- Birlikte antikoagülan (heparin, kumarin türevi vb.) kullananlarda
- Serum transaminaz düzeylerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz düzeyinde normal düzeyin üst sınırının 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi<30 ml/dak)
- Miyopatisi olan hastalarda
- Siklosporin kullanan hastalarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda

40 mg rosuvastatin dozu, miyopati/rabdomiyolize karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörlerin bulunduğu hastalarda kontrendikedir. Bu faktörler:

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <60 ml/dak)
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Uzakdoğu Asya kökenli hastalar
- Fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanan hastalarda
(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aspirin

Aspirin gastrointestinal kanamayı indükleyebilir. Hipertansiyonu olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Çocuklara verildiğinde aspirin ile Reye sendromu arasında muhtemel bir ilişki bulunmaktadır. Reye sendromu beyin ve karaciğeri etkileyen ve ölümcül olabilen çok ender görülen bir hastalıktır. Bu nedenle spesifik olarak endike değilse (örn., Kawasaki hastalığı tedavisinde) 16 yaşın altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Astımı, alerjik riniti, nazal polipi, kronik veya tekrarlayan gastrik veya duodenal şikayetleri, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, dehidratasyon, karaciğer veya böbrek yetmezliği (şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Rosuvastatin

Renal etkiler

Rosuvastatinin yüksek dozları, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testi) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Bu durum akut ya da ilerleyen renal hastalığın belirtisi değildir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Pazarlama sonrası kullanımda ciddi renal olayların raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır. 40 mg doz ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

İskelet kası üzerine etkileri

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile ezetimibin birlikte kullanımı sonucu çok nadir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir. Farmakodinamik etkileşim göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) ve bu iki ilacın birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda bildirilen rosuvastatin ile ilgili rabdomiyoliz oranı, 40 mg'lık dozda daha fazladır.

Kreatinin kinaz ölçümü

Kreatinin kinaz (CK), sonucun yanlış yorumlanmasına neden olabilecek ağır egzersizden sonra ya da kreatinin kinaz artışına neden olabilecek bir durumun varlığında ölçülmemelidir. Kreatinin kinazın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ($>5 \times \text{ULN}$) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$ olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviden önce

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin, miyopati/rabdomiyolize karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörlerin bulunduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bu faktörler:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler)
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı

Böyle hastalarda, rosuvastatin tedavisinin riski, sağlanacak faydaya göre değerlendirilmeli ve hasta klinik olarak izlenmelidir. Kreatinin kinaz düzeylerinin başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (CK>5xULN) tedaviye başlanmamalıdır.

Tedavi sırasında

Hastalar, tuhaf kas ağrıları, zayıflığı veya ani kramplar, özellikle ateş veya halsizlik ile birlikte görüldüğünde derhal hekime bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastaların CK düzeyleri ölçülmelidir. CK düzeyleri önemli ölçüde yükselirse (>5xULN) veya kas semptomları ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise (CK ≤ 5xULN olsa bile) tedavi kesilmelidir. Semptomlar kaybolur ve CK düzeyleri normal düzeye ulaşır ise, hasta yakın olarak izlenmek ve etkili en düşük dozun kullanılması koşulu ile rosuvastatin tedavisinin yeniden başlatılması ya da başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.

Klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile eş zamanlı başka bir ilaç kullanan az sayıda hastalarda rosuvastatinin iskelet kası üzerine etkisinin arttığına ilişkin bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini, fibrik asit türevleri (gemfibrozil ve fenofibrat), siklosporin, nikotinik asit, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri ve makrolid antibiyotiklerle birlikte kullanan hastalarda miyozit ve miyopati insidansının arttığı gözlenmiştir. Gemfibrozil, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırır. Bu nedenle, rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez.

Rosuvastatinin fibratlar (gemfibrozil ve fenofibrat) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Rosuvastatinin 40 mg dozunun fibratlarla (gemfibrozil ve fenofibrat) birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Rosuvastatin, miyopati ya da rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimini düşündürecek ciddi akut durumdaki (örneğin sepsis, hipotansiyon, majör cerrahi girişim, travma, ağır metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları veya kontrol edilemeyen konvülsiyonları olan hastalar) hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

Karaciğer üzerine etkileri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi rosuvastatin, fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Rosuvastatin tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise rosuvastatin tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır. Pazarlama sonrası kullanımda karşılaşılan ciddi hepatik olaylara (özellikle artan hepatik transaminazlar) ilişkin raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha yüksektir.

Hipotiroidizm veya nefrotik sendromun neden olduğu sekonder hiperkolesterolemili hastalarda, rosuvastatin tedavisine başlanmadan önce altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

Diyabet

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, rosuvastatin ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan hastalarda, rosuvastatin tedavisi artan diyabet riski ile ilişkilidir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

İrk

Farmakokinetik çalışmalar, Uzakdoğu Asya kökenli hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik yararlanımın arttığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Proteaz İnhibitörleri

Rosuvastatinin proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İnterstisyel akciğer hastalığı:

Özellikle uzun dönem tedavide bazı statinler ile istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8.İstenmeyen etkiler) Dispne, prodüktif olmayan (balgamsız) öksürük ve genel sağlığın kötüye gitmesi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) gibi durumlar söz konusu olabilir. Eğer hastada interstisyel akciğer hastalığının geliştiğinden şüpheleniliyorsa, statin tedavisi kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Rosuvastatin kullanan 10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda, doğrusal büyüme (boy), kilo, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ve Tanner derecelendirmesi ile cinsel olgunlaşmanın sekonder özelliklerinin değerlendirilmesi 1 yıllık bir periyot ile sınırlıdır. 52 haftalık çalışma tedavisinden sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Çocuklar ve ergen hastalarda klinik araştırma deneyimleri sınırlıdır ve rosuvastatinin puberte üzerine uzun dönem (>1 yıl) etkileri bilinmemektedir.

Çocuklarda ve ergenlerde yapılan 52 haftalık klinik bir çalışmada, egzersiz veya artmış fiziksel aktiviteyi takiben izlenen >10 x ULN CK yükselişi ve kas semptomları, yetişkinlerde yapılan klinik araştırma gözlemlerine kıyasla daha sık gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Aspartam uyarısı

ASELİP fenilalanin içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Potasyum uyarısı

ASELİP her dozunda 15,81 mmol potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aspirin

İbuprofen ve aspirinin birlikte kullanımındaki deneysel veriler, ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerine etkisini inhibe edebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu verilen sınırlı olması ve *ex vivo* verilerin klinik duruma uyarlanmasındaki belirsizlikler düzenli ibuprofen kullanımına ilişkin kesin sonuçlara varılamayacağını ve ibuprofenin ara sıra kullanımında ise klinik olarak anlamlı bir etki görülmesinin muhtemel olmadığını göstermektedir. Antasit ve absorbanlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (alkali idrarda aspirin atılımı artarken, kaolin de emilimi azaltabilmektedir).

Aspirin antikoagülan ve oral hipoglisemik ilaçların etkilerini artırabilmektedir. Klopidoğrel ve tiklopidin gibi diğer antitrombosit etkili ilaçlar kanama riskini artırmaktadır.

Aspirin fenitoin ve sodyum valproatın etkilerini artırabilmektedir.

Kortikosteroidlerle birlikte kullanımı gastrointestinal kanama ve ülser riskini artırabilmektedir; kortikosteroidler plazma konsantrasyonunu azaltmaktadırlar.

Metotreksatın etkisi belirgin şekilde güçlenebilir ve toksisitesi artabilir.

Aspirin spironolaktonun diüretik etkilerini antagonize edebilir ve asetazolamit atılımını azaltabilir (toksikite riski).

Aspirin zafirlukastın plazma konsantrasyonunu artırmaktadır.

Metoklopramit ve domperidon aspirinin etkisini artırmaktadır (emilim oranı artışı).

Mifepristonla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (teorik etkileşim nedeniyle).

Aspirin ürikozürüklerin etkisini inhibe edebilir. Ayrıca sülfonamidlerin toksisitesini artırabilir.

Aspirin antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltabilir.

Rosuvastatin

Siklosporin: Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin eğri altı alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Rosuvastatin ve siklosporinin birlikte kullanılması, siklosporinin plazma konsantrasyonunda bir değişikliğe neden olmamıştır.

Vitamin K antagonistleri: Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, vitamin K antagonistleri (örn. varfarin) kullanan hastalarda rosuvastatin tedavisine başlandığında veya rosuvastatin dozu yükseltilirken INR (International Normalised Ratio) düzeyi yüksek olabilir.

Rosuvastatin tedavisinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR düzeyini düşürebilir. Bu durumlarda, INR'nin izlenmesi önerilir.

Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar: Rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) ve EAA değerlerinin 2 kat artması ile sonuçlanmıştır. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere dayanılarak, fenofibrat ile farmakokinetik yönden bir etkileşim beklenmez, ancak farmakodinamik etkileşim olabilir. Gemfibrozil, fenofibrat, diğer fibratlar ve niasinin (nikotinik asit) lipid düşürücü dozları (1 g/gün veya daha yüksek dozlar), HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırır, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. Rosuvastatinin 40 mg dozunun bir fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

Ezetimib: Rosuvastatin ve ezetimibin birlikte kullanımı sonucu EAA veya Cmaks değerlerinde bir değişiklik meydana gelmez. Bununla birlikte, rosuvastatin ve ezetimib arasında advers etkiler açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Proteaz inhibitörleri: Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde artırabilir. Bir farmakokinetik çalışmada, 20 mg rosuvastatinin ve iki proteaz inhibitörünün (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait EAA(0-24 saat) ve Cmaks değerlerinde yaklaşık olarak sırası ile 2 kat ve 5 kat artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle, proteaz inhibitörleri kullanan HIV hastalarında birlikte rosuvastatin kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antasitler: Rosuvastatinin alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren bir antasid süspansiyon ile aynı anda kullanılması, rosuvastatinin plazma konsantrasyonunu yaklaşık %50 azaltmıştır. Ancak, antasid, rosuvastatin verilmesinden 2 saat sonra verildiğinde bu etki azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik önemine ilişkin çalışma yoktur.

Eritromisin: Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA(0-t) değerinde %20, Cmaks değerinde ise %30 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisinin barsak motilitesini arttırmasına bağlı olabilir.

Oral kontraseptifler/Hormon replasman tedavisi (HRT): Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin eğri altında kalan alanında, sırasıyla %26 ve %34 oranında yükselmeye neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır. Rosuvastatin ve hormon replasman tedavisinin birlikte uygulandığı hastalara ilişkin farmakokinetik veri yoktur bu nedenle benzer bir etki dışlanamaz. Ancak bu kombinasyon, klinik çalışmalarda, kadınlarda yaygın olarak kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.

Diğer ilaçlar: Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre digoksin ile klinik etki ile bağlantılı bir etkileşim beklenmez.

Sitokrom P450 enzimleri: *İn vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör ya da indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, rosuvastatin bu izoenzimler için zayıf bir substrattır. Rosuvastatin ile flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ya da ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) arasında klinik önemi olan bir etkileşim gözlenmemiştir. Rosuvastatin ile itrakonazol (CYP3A4 inhibitörü) birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin EAA değeri %28 artmıştır. Bu küçük artış klinik açıdan anlamlı değildir. Bu nedenle, sitokrom P450 enzimleri ile metabolizmaya bağlı ilaç etkileşimi beklenmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X'dir.

ASELİP gebelerde ve süt emziren annelerde kontrendikedir.

Bu kategorideki ilaçlar insan ve hayvanlarda kesin fetal risk taşıyan ve asla kullanılmaması gereken ilaçlardır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Aspirin gebelikte ancak doktor tavsiyesiyle kullanılmalıdır. Gebeliğin son üç ayında kullanımı özellikle sakıncalıdır. Aspirin doğum eylemini uzatabilir ve maternal ve neonatal kanamaya neden olabilir. Neonatal vitamin K eksikliğinde infantlarda düzenli olarak yüksek dozlarda aspirin kullanımı trombosit fonksiyonunu bozabilir ve hipoprotrombinemiye yol açabilir.

Rosuvastatinin, gebelik döneminde uygulandığı takdirde, bebekte ciddi doğuşsal bozukluklara yol açtığından şüphelenilmektedir.

Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, rosuvastatin tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Rosuvastatin kullanan ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

Laktasyon dönemi

ASELİP emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Aspirin anne sütüne geçebilir. Bebekte Reye sendromu riskine neden olduğundan kullanımından kaçınılmalıdır.

Rosuvastatin, sığınların sütüne geçmektedir. İnsanlarda anne sütüne geçip geçmediği konusunda bilgi yoktur (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aspirin

Asetilsalisilik asidin istenmeyen etkilerinin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$).

Bağıışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Cilt reaksiyonları gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Ciddi cilt reaksiyonları gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (eksudatif multiform eritem) eşlik eden tansiyon düşüklüğü, nefes almada güçlük, anafilaktik şok, anjiyoödem (özellikle astımlılarda)

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Gastroduodenal şikayetler; mide ekşimesinden dolayı duyulan göğüste yanma hissi, bulantı, kusma, karın ağrısı

Seyrek: Gastro-intestinal kanama (hematemez, melena, eroziv gastrit); bu durum çok seyrek olguda demir eksikliği anemisine yol açabilir.

Gastro-intestinal ülserler; bu durum çok seyrek olguda perforasyona yol açabilir.

Hepatobilier bozukluklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Kanama riskinde artış. örn: Olası kanama zamanının uzamasına bağlı olarak burun kanaması, dişeti kanaması ya da cilt altında kanama. Bu etki kullanımı takiben 4-8 saat sürebilir.

Seyrek veya çok seyrek: Ciddi kanamalar; özellikle hipertansiyonu kontrol altına alınmamış ve beraberinde antihemostatik ilaç kullanımı olan kişilerde hayatı tehdit edici beyin kanaması vakaları rapor edilmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları/ kulak ve iç kulak bozuklukları

Baş ağrısı, baş dönmesi, duyma kabiliyetinde bozukluk; kulak çınlaması ve bilinç karışıklığı doz aşımı semptomları olabilir.

Rosuvastatin

Rosuvastatin kullanımına bağlı olarak görülen istenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Kontrollü klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların %4'ten daha azı istenmeyen etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Kardiyovasküler sistem bozuklukları

Yaygın: Göğüs ağrısı, hipertansiyon, çarpıntı, periferel ödem.

Solunum sistemi bozuklukları

Yaygın: Bronşit, öksürük, rinit, sinüzit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, ekimoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

Bilinmeyen: Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü ve ürtiker

Bilinmeyen: Stevens-Johnson sendrom

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Artralji, miyopati ve rabdomiyoliz

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan rabdomiyoliz oranı, onaylanmış yüksek dozlarda daha fazladır. Rabdomiyoliz, ciddi böbrek vakaları ve ciddi karaciğer vakaları (özellikle artmış hepatik transaminazın varlığında) için bildirilen oranlar, 40 mg dozda daha fazladır.

Hepatobilyer hastalıkları

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, dozun artırılması ile yan etki sıklığı artar.

Renal etkiler

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. Rosuvastatin 10 mg ve 20 mg ile tedaviden bir süre sonra idrar protein düzeyinde sıfır veya eser miktardan ++ veya daha yüksek seviyelere geçiş <%1, 40 mg ile yaklaşık %3 olmuştur. 20 mg doz ile sıfır veya eser miktardan + düzeye geçişte küçük bir artış gözlenmiştir. Vakaların çoğunda, tedaviye devam edildiğinde, proteinüri kendiliğinden azalır veya kaybolur, akut ya da ilerleyen renal hastalık işareti değildir. Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda hematüri gözlenmiştir ve klinik çalışma verileri hematüri oluşumunun düşük olduğunu göstermektedir.

İskelet kasına etkileri

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati ve nadiren, akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir. Rosuvastatin kullanan hastalarda doza bağlı olarak CK düzeylerinde artış gözlenmiştir; bu durum vakaların çoğunda hafif, semptomsuz ve geçici olmuştur. Eğer CK düzeyleri yükselirse (>5xULN), tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer üzerine etkileri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin kullanan hastaların az bir kısmında doza bağlı olarak transaminaz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, vakaların çoğunda, hafif, semptomsuz ve geçici olmuştur.

Diyabet :

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c düzeylerinde de artışlar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Pazarlama sonrası deneyimler

Yukarıdaki advers etkilere ilaveten rosuvastatin ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerde aşağıdaki advers etkiler görülmüştür:

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ödem

Bazı statinler ile aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

-Uykusuzluk ve kabus görme gibi uyku bozuklukları

-Cinsel bozukluklar

-Depresyon

-Özellikle uzun dönem tedavide istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı (Bkz.

Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

-Hafıza kaybı

Rabdomiyolizin, ciddi böbrek olaylarının ve ciddi hepatik olayların (özellikle hepatik transaminazlarda artış) görülme sıklığı 40 mg'lık dozda daha fazladır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde rosuvastatin ile yapılan 52 haftalık bir klinik çalışmada, egzersiz veya artan fiziksel aktiviteyi takiben izlenen $>10 \times$ ULN CK yükselişi ve kas semptomları, yetişkinlere kıyasla daha sık gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer

açılardan, rosuvastatinin güvenlik profili çocuklar veya ergen hastalarda ve yetişkinlerde benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aspirin

Doz aşımında baş dönmesi, kulak çınlaması, sağırılık, vazodilatasyon ve terleme, mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı ve zihin bulanıklığı gözlenir. Eğer daha şiddetliyse; hiperventilasyon, ateş, uykusuzluk, ketoz, respiratuar alkaloz ve metabolik asidoz gözlenmektedir.

Koma (eğer şiddetliyse) kardiyovasküler kollaps ve solunum yetmezliğiyle birlikte gözlenir.

Çocuklarda şiddetli hipoglisemi görülebilir.

Doz aşımı, öncelikle aspirasyon ve gastrik lavajla tedavi edilmeli ve peristalsisi kolaylaştırmak için 30 g'ı 250 ml suda çözülmüş olan sodyum sülfat gibi tuzlu bir pürgatif verilmelidir.

Aksi takdirde hasta aspirin zehirlenmesi gibi tedavi edilmelidir Asit-baz dengesinin restorasyonu gerekebilir.

Rosuvastatin

Doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalı, gerekli destekleyici önlemler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve CK düzeyleri izlenmelidir. Hemodiyaliz etkili değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Rosuvastatin, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, asetilsalisilik asit, salisilik asit ve türevleri

ATC Kodları: Rosuvastatin: C10AA07; Asetilsalisilik Asit: N02BA01

Aspirin

ASELİP içeriğindeki asetilsalisilik asit analjezik, antipiretik, antienflamatuar, antiagregan ve antitrombotik etkilere sahiptir. Prostaglandinler arasındaki dinamik denge trombositler ve damar endotel hücreleri arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde yer alan önemli bir mekanizmalardan biridir. Vasküler endotelde üretilen prostasiklin (PGI₂) vazodilatör ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkilere sahiptir. Trombositlerde sentezlenen tromboksan A₂ (TXA₂) ise vazokonstriksiyon ve agregasyona yol açar. Vasküler endotel hasarında, örneğin aterosklerozda, PGI₂ sentezi azalır ve TXA₂ fazlalaşır. Asetilsalisilik asit prostaglandin sentezi için gerekli olan

siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Trombositler bu enzimi tekrar sentez edememeleri nedeniyle, ömürlerinin geri kalan kısmında (7-10 gün) TXA₂ sentezleyemezler ve agregasyon özellikleri kaybolur. Bunun aksine, damar endotel hücrelerinde asetilenmiş siklooksijenaz hemen yenilenir ve PGI₂ sentezi devam eder.

Rosuvastatin

Etki mekanizması:

Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonata dönüşmesini sağlayan hız-kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktazın, selektif ve kompetitif bir inhibitörüdür. Rosuvastatinin temel olarak etki gösterdiği yer, kolesterolün düşürülmesinde hedef organ olan karaciğerdir. Rosuvastatin, LDL'nin karaciğere girişi ve katabolizmasını arttırmak suretiyle hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını artırır ve VLDL'nin hepatik sentezini inhibe ederek VLDL ve LDL partiküllerinin sayısını azaltır.

Farmakodinamik etkiler:

Rosuvastatin, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL-kolesterolü yükseltir. Rosuvastatin ayrıca, ApoB, nonHDL-K), VLDL-K), VLDL ve TG'leri düşürür, ApoA-I'yi yükseltir. Rosuvastatin, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDLK, nonHDL-K/HDL-K ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.

Tablo 1: Primer hiperkolesterolemi (tip IIa ve IIb) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değişiklik)

Doz	N	LDL-K	Total-K	HDL-K	TG	NonHDL-K	ApoB	ApoA-I
Plasebo	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

Rosuvastatin ile tedaviye başlandıktan sonra bir hafta içinde terapötik yanıt alınmaya başlanır, genellikle 2 hafta içinde maksimum terapötik yanıtın %90'ına ulaşılır. Tam etki genellikle 4 haftada görülür ve devam eder.

Klinik etkinlik:

Rosuvastatin, ırk, cinsiyet veya yaşlarına bakılmaksızın hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili yetişkin hasta gruplarında ve diyabet hastaları veya ailesel hiperkolesterolemili hastalar gibi özel hasta gruplarında etkilidir.

Faz III çalışmalarından elde edilen havuzlanmış veriler, rosuvastatinin tip IIa ve tip IIb hiperkolesterolemi (ortalama taban LDL-K yaklaşık 185.6 mg/dL (4.8 mmol/L) hastalarının büyük bir kısmında, European Atherosclerosis Society-Avrupa Ateroskleroz Derneği - (EAS;1998) kılavuzu tedavi hedeflerine ulaşmada etkili olduğunu göstermiştir; rosuvastatin 10 mg ile tedavi edilen hastaların % 80'inde EAS'nin hedeflediği LDL-K düzeylerine (<116 mg/dL) (< 3 mmol/L) ulaşılmıştır.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili hastaları içeren geniş bir çalışmada, 435 hastaya zorunlu doz titrasyonu yapılarak 20-80 mg rosuvastatin verilmiştir. Rosuvastatinin tüm dozları lipid parametreleri üzerinde ve tedavi hedefine ulaşmada yararlı etki göstermiştir. Dozun 40 mg'a titre edilmesini (12 haftalık tedavi) takiben, LDL-K % 53 oranında düşmüştür. Hastaların % 33'ünde EAS kılavuzunda belirlenen LDL-K düzeylerine (<116 mg/dL) (< 3 mmol/L) ulaşılmıştır.

Zorunlu titrasyon yapılan açık bir çalışmada, homozigot ailesel hiperkolesterolemili 42 hastanın, rosuvastatin 20-40 mg'a verdiği yanıtlar değerlendirilmiştir. Toplam hasta grubunda, LDL-K, ortalama % 22 oranında düşmüştür.

Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, rosuvastatinin fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseritlerin düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-K'nin yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

METEOR adı verilen çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, ortalama LDL-K değeri 154.5 mg/dL (4.0 mmol/L) olan subklinik aterosklerozlu (Karotis intima media kalınlığına (KIMK) göre belirlenen) ve koroner arter hastalığında düşük riske sahip (10 yıllık Framingham riski < % 10), yaşları 45-70 arasında olan 984 hasta, günde tek doz rosuvastatin 40 mg veya plasebo ile 2 yıl boyunca tedavi edilmek üzere randomize edilmişlerdir. Rosuvastatin KIMK artışını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde yavaşlatmaktadır. Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalar ve plasebo verilen hastalar arasında, 12 karotid arter bölgesine ait maksimum KIMK değerindeki değişiklik oranındaki fark -0.0145 mm/yıl'dır (% 95 güven aralığı -0.0196, -0.0093; p< 0.0001). Plasebo ile görülen +0.0313 mm/yıl'lık (% 1.12/yıl (p<0.0001) ilerlemeye kıyasla

rosuvastatin ile başlangıca göre kaydedilen değişim – 0.0014 mm/yıl'dır (% -0.12/yıl (anlamli olmayan). KIMK düşüşü ve kardiyovasküler olaylar riskinde azalma arasında direkt bir korelasyon olduğu henüz gösterilmemiştir. METEOR çalışmasında çalışılan popülasyon düşük koroner kalp hastalığı riskine sahiptir ve rosuvastatin 40 mg hedef popülasyonunu temsil etmemektedir. 40 mg'lık doz sadece yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ciddi hiperkolesterolemili hastalarda reçete edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Primer Korunmada Statinlerin Kullanımının Doğrulanması: Rosuvastatini Değerlendiren Bir Girişim Çalışmasında (JUPITER), rosuvastatinin majör aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarının ortaya çıkması üzerindeki etkisi 17,802 erkekte (≥ 50 yaş) ve kadında (≥ 60 yaş) değerlendirilmiştir.

Çalışmanın katılımcıları günde bir kez plasebo (n=8901) veya 20 mg rosuvastatin (n=8901) gruplarına rastgele ayrılmış ve ortalama 2 yıllık bir süre boyunca takip edilmiştir.

Rosuvastatin grubunda, plasebo grubuna kıyasla LDL-kolesterol konsantrasyonu %45 ($p < 0.001$) azalmıştır.

JUPITER'de araştırmacılar tarafından bildirilen diyabet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı [rosuvastatin grubundaki hastaların %2.8'i ve plasebo grubundaki hastaların %2.3'ü (HR: 1.27, %95 CI: 1.05-1.53, $p=0.015$)] artış meydana gelmiştir.

JUPITER çalışmasında, başlangıca göre ortalama HbA1c açısından tedavi grupları arasındaki fark (plaseboya rosuvastatin) yaklaşık %0.1'dir.

Başlangıçtaki Framingham risk skoru $> 20\%$ olan yüksek riskli kişilerden oluşan (1558) bir alt grubun post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisiyle plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p=0.028$). Olay oranındaki mutlak risk azalması 1000 hasta yılı başına 8.8'dir. Bu yüksek risk grubunda toplam mortalite değişmemiştir ($p=0.193$). Başlangıçtaki SKOR riski $\geq 5\%$ olan (65 yaş üzeri hastaların dahil edilmesini sağlayacak şekilde ekstrapolasyon uygulanmıştır) yüksek riskli hastalardan oluşan bir alt grubun (toplam 9302 kişi) post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisinde plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p=0.0003$). Olay oranındaki mutlak risk azalması 1000 hasta yılı başına 5.1'dir. Bu yüksek risk grubunda toplam mortalite değişmemiştir ($p=0.076$).

JUPITER çalışmasında, rosuvastatin kullanan hastaların %6.6'sı, plasebo kullanan hastaların ise %6.2'si advers olay nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Tedavinin kesilmesine neden olan en yaygın advers olaylar şunlardır: miyalji (%0.3 rosuvastatin, %0.2 plasebo), karın ağrısı (%0.03 rosuvastatin, %0.02 plasebo) ve döküntü (%0.02 rosuvastatin, %0.03 plasebo).

Plaseboya eşit veya plasebodan yüksek oranda görülen en yaygın advers olaylar şunlardır: idrar yolu enfeksiyonu (%8.7 rosuvastatin, %8.6 plasebo), nazofarenjit (%7.6 rosuvastatin, %7.2 plasebo), sırt ağrısı (%7.6 rosuvastatin, %6.9 plasebo) ve miyaljidir (%7.6 rosuvastatin, %6.6 plasebo).

Pediyatrik popülasyon:

Çift kör, randomize, çok merkezli, plasebo-kontrollü, 12 haftalık bir çalışmayı(n= 176, 97 erkek ve 79 kadın) takiben 40 haftalık (n=173, 96 erkek ve 77 kadın), açık etiketli, rosuvastatin doz-titrasyon fazı ile devam edildiğinde, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 10-17 yaş arası hastalarda (Tanner evre II-V, kızlarda ilk adetten en az 1 yıl sonra) günde 1 doz 5, 10 veya 20 mg rosuvastatin veya plasebo 12 hafta uygulanmış ve daha sonra hepsi 40 hafta süresince günde 1 doz rosuvastatin almıştır. Çalışma başlangıcında, hastaların yaklaşık %30'u 10-13 yaş arasındadır ve sırasıyla %17'si, %18'i, %40'ı ve %25'i Tanner II, III, IV ve V. evredeydi.

Plasebo için %0.7 olan değerle karşılaştırıldığında, 5, 10 ve 20 mg rosuvastatin ile LDL-K'de sırasıyla %38.3, %44.6 ve %50.0 azalma meydana gelmiştir.

40 haftalık, açık etiketli, hedefe doğru titrasyon yapıldığı dönemin sonunda, günde bir kere maksimum 20 mg'a kadar yapılan doz uygulaması ile 173 hastanın 70'inde (%40.5) değer 2.8 mmol/l'nin altındaki LDL-K hedefine ulaşılmıştır.

52 haftalık çalışma tedavisinden sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Çocuklarda ve ergen hastalarda klinik çalışma deneyimi sınırlıdır ve rosuvastatinin ergenlik üzerindeki uzun süreli etkileri (>1 yıl) bilinmemektedir. Bu çalışma (n=176) seyrek advers ilaç olaylarının karşılaştırılması için uygun değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Aspirin

Aspirin gastrointestinal kanaldan iyi ve tam olarak emilir ve emilimini takiben aspirin salisilik aside hidrolize olur. Emilim besin alımıyla gecikmekte ve migren atakları olan hastalarda azalmaktadır. Oral yoldan tek doz salisilat uygulamasından 30 dakika sonra plazma konsantrasyonları saptanabilir düzeye, yaklaşık iki saatte maksimum konsantrasyona erişir ve daha sonra yavaşça azalır.

Rosuvastatin

Oral uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %20'dir.

Dağılım:

Aspirin

Asetilsalisilik asit hızla salisilata dönüştürülür, fakat oral uygulamadan sonra ilk 20 dakika içerisinde plazmadaki baskın ilaç formu asetilsalisilik asittir.

Plazma asetilsalisilik asit (aspirin) konsantrasyonları yaklaşık 15 dakikalık yarı ömür ile hızla azalır. Salisilik asit vücudun tüm doku ve sıvılarına geniş ölçüde dağılır; bunlara merkezi sinir sistemi (MSS), anne sütü ve fetal dokular da dahildir. En yüksek konsantrasyonları plazma, böbrek, karaciğer, kalp ve akciğerde bulunur. Majör metaboliti olan salisilik asitin proteinlere bağlanması konsantrasyona bağımlıdır (nonlineer). Düşük konsantrasyonlarda (<100 µg/ml), plazmada bulunan salisilatın yaklaşık %90'ı proteinlere (başlıca albumin) bağlanır.

Rosuvastatin

Rosuvastatin, kolesterol sentezi ve LDL-K klerensinin asıl olarak gerçekleştiği karaciğere büyük oranda geçer. Rosuvastatinin dağılım hacmi yaklaşık 134 L'dir. Rosuvastatin, temel olarak albumin olmak üzere plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Aspirin

Asetilsalisilik asit (aspirin) hızla spesifik olmayan esterazlarca salisilik aside metabolize edilir. Salisilik asit salisilürik asit, salisil fenolik glukuronid, salisilik açıl glukuronid ve az miktarda

genisik asit ve gentsürük aside metabolize olur. Majör metabolitler salisilürük asit ve salisilik fenolik glukuronid kolayca doyurulur ve Michaelis-Menten kinetiklerine uyumludur.

Rosuvastatin

Rosuvastatinin metabolizması sınırlıdır (yaklaşık %10). İnsan hepatositleri kullanılarak yapılan in vitro metabolizma çalışmaları, rosuvastatinin, sitokrom P450'ye bağlı metabolizma için zayıf bir substrat olduğunu göstermektedir. Temel olarak yer alan izoenzim CYP2C9 olup, 2C19, 3A4 ve 2D6'nın daha az yeri vardır. Belirlenen temel metabolitler, N-desmetil ve lakton metabolitleridir. N-desmetil metaboliti, rosuvastatinden %50 oranında daha az aktif iken lakton formu klinik olarak inaktiftir. HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitenin %90'ından fazlası rosuvastatin tarafından gerçekleştirilir.

Eliminasyon:

Aspirin

Asetilsalisilik asidin (aspirin) plazma yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Majör metabolit salisilik asidin plazma yarı ömrü düşük dozlar için 6 saat dolayındadır ve bu süre metabolizma ve plazma proteinlerine bağlanması nonlineer olduğundan 30 saat ve üstüne çıkabilir.

Asetilsalisilik asidin (aspirin) %90'ından fazlası böbrekler yoluyla metabolitler şeklinde atılır. İdrarla atılan değişime uğramamış salisilik asit fraksiyonu dozun artmasıyla artar ve total salisilatın renal klerensi de idrar pH'sının yükselmesiyle artar.

Rosuvastatin

Rosuvastatinin yaklaşık %90'ı değişmemiş ilaç olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık %5'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatinin karaciğer tarafından alımı membran taşıyıcısı OATP-C ile olur. Bu taşıyıcı, rosuvastatinin karaciğerden eliminasyonunda önemli bir yer tutar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Aspirin

Asetilsalisilik asidin metabolizması ve proteinlere bağlanması nonlineerdir. Majör metaboliti olan salisilik asitin proteinlere bağlanması konsantrasyona bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda

(<100 µg/ml), plazmada bulunan salisilatın yaklaşık %90'ı proteinlere (başlıca albumin) bağlanırken yüksek konsantrasyonlarda (>400 µg/ml), plazmada bulunan salisilatın sadece %75'i proteinlere bağlanmaktadır.

Rosuvastatin

Rosuvastatinin sistemik yararlanımı doz ile orantılı olarak artar. Günlük multipl dozlardan sonra farmakokinetik parametrelerde değişiklik olmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet:

Aspirin

Asetilsalisik asit (600 mg) ve metabolitlerinin dispozisyonuna yaş ve cinsiyet etkisinin araştırıldığı, farklı yaşlarda 25 kadın ve erkek hasta ile yapılan çalışmada asetilsalisik asit ve salisilatın plazma seviyelerinin kadınlarda (genç ve yaşlı) anlamlı ölçüde yüksek iken salisilürik asitin plazma seviyesinin yaşlı gruplarında (kadın ve erkek) anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Salisilürik asitin klerensinin düşük olması bileşiğin yaşlılarda birikimine yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca yaş ve cinsiyetin asetilsalisik asitin dağılım hacmi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Rosuvastatin

Yaş ve cinsiyetin rosuvastatin farmakokinetiği üzerine klinik açıdan önemli bir etkisi yoktur.

10 ila 17 yaş arası heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuk hastalarda, farmakokinetik parametreler tam olarak tanımlanmamıştır. 18 çocuk hastada, rosuvastatin (tablet olarak uygulanan) ile yapılan küçük bir farmakokinetik çalışma, rosuvastatinin yetişkin hastalarda maruziyetinin çocuk hastalarda maruziyet ile birbirine yakın olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, doz orantısallığından büyük bir sapmanın beklenmediğine işaret etmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Aspirin

Ağır böbrek yetmezliği olan kişilerde aspirin kullanımından kaçınılmalıdır (glomüler filtrasyon oranı 10mL/dak'dan az olduğunda). Toplam plazma konsantrasyonları ve salisilik asidin serbest (bağlanmamış) fraksiyonunda artış bildirilmiştir.

Rosuvastatin

Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin, rosuvastatin ya da N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ($K_{rKL} < 30$ ml/dak) rosuvastatin plazma konsantrasyonu sağlıklı gönüllülere göre 3 kat, N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonu ise 9 kat artmıştır. Hemodiyalize giren hastalarda rosuvastatinin sabit durum plazma konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık %50 daha fazladır.

Karaciğer yetmezliği:

Aspirin

Plazmada asetilsalisilik asit, salisilat ve salisilürik asit konsantrasyonları genç, yaşlı ve alkolik karaciğer hastalığı olan kişilerde araştırılmıştır. Karaciğer hastalığı olan kişiler ile farklı yaşlardaki kişiler arasında farmakokinetik parametreler açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda aspirin kullanımından kaçınılmalıdır. Salisilik asidin serbest fraksiyonunda artış bildirilmiştir.

Rosuvastatin

Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, Child-Pugh puanı 7 ve altında olan hastalarda rosuvastatinin sistemik yararlanımının arttığına ilişkin bir kanıt yoktur. Ancak Child-Pugh puanı 8 ve 9 olan iki hastada rosuvastatinin sistemik yararlanımının Child-Pugh puanları daha düşük olan hastalara göre en az 2 kat arttığı gözlenmiştir. Child-Pugh puanları 9'dan fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

İrk :

Rosuvastatin

Farmakokinetik çalışmalarda, Uzakdoğu Asya kökenli hastalarda (Hintliler dahil) ortalama EAA ve C_{maks} değerleri, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında yaklaşık 1.3-2 kat yüksek bulunmuştur. Popülasyon farmakokinetik analizinde, beyaz ve siyah ırktan olanlar arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik değişiklik ortaya çıkmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Aspirin

Aspirin hayvan modellerinde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve insanlarda kullanılan terapötik dozlara eş değer dozlarda klinik açıdan anlamlı bir bulguya rastlanmamıştır.

Rosuvastatin

Güvenliliğe ilişkin farmakolojik çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalar, insanlar üzerinde özel bir zararlı etkisinin olmadığını göstermiştir. hERG geni üzerine etkileri spesifik testlerle değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen, ancak hayvanlarda klinik maruziyet seviyesine benzer maruziyet seviyelerinde gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: Fare ve sıçanlarla yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında rosuvastatinin farmakolojik etkisine bağlı olarak histopatolojik karaciğer değişimleri gözlenmiştir. Bu değişimler, köpeklerle yapılan çalışmalarda safra kesesi üzerine etkilerle birlikte daha az önemli seviyede gözlenmiştir; maymunlarla yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir. Ayrıca, maymunlarda ve daha yüksek dozlarda köpeklerde testiküler toksisite gözlenmiştir. Üreme üzerine toksisitesi farelerde, terapötik düzeyin çok üstünde olan maternal dozlarda, yavruların büyüklüğü ve ağırlıklarının azalması ve gebe hayvanın yaşam süresinin azalması ile kanıtlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Potasyum hidrojen karbonat

Sitrik asit anhidr

Malik asit

PVPK-30

PEG 6000

Potasyum klorür

Sukraloz (E955)

Aspartam (E951)

Kayısı aroması

Portakal aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf mrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 efervesan tablet strip (PE/Aluminyum/PET kuşe folyo) ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikler”ine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Caddesi

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2 / 2

Güngören / İSTANBUL

Tel: 0 212 482 20 95

Fax: 0 212 482 20 95

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

241/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ