

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COLEFİX 20 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Rosuvastatin kalsiyum (20 mg rosuvastatine eşdeğer) 20,83 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat (506,07mg)

Sodyum Klorür (40,00 mg)

Aspartam (E 951) (20, 00 mg)

İçerikte bulunan aspartam ve sodyum hakkında uyarı için, ayrıca bölüm 4.3'e bakınız.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, yuvarlak efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Diyet ile birlikte;

-Klinik olarak koroner kalp hastalığı olmayan hiperkolesterolemik hastalarda kardiyovasküler morbitide ve mortaliteyi (ölümcül olan veya ölümcül olmayan miyokard enfaktüsü, koroner revaskülarizasyon ihtiyacı) azaltmada endikedir.

-Klinik olarak koroner kalp hastalığı olan hiperkolesterolemik hastalarda ikincil olayları (ölümcül olan veya ölümcül olmayan miyokard enfaktüsü, ölümcül olan veya olmayan inme, geçici iskemik atak, koroner revaskülarizasyon ihtiyacı ve kardiyovasküler mortalite) azaltmada endikedir.

-Total kolesterol, Apolipoprotein B ve trigliserid düzeylerindeki artışla (Frederickson Tip IIa, IIb, III ve IV hiperlipidemilerde) birlikte olan hiperlipidemilerde artmış lipid düzeylerinin azaltmada endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

COLEFİX ile tedaviye başlamadan önce hastaya, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü bir diyet uygulanmalıdır. Doz, mevcut kılavuzlar kullanılarak, tedavinin amacına ve hastanın cevabına göre ayarlanmalıdır.

COLEFİX' in tavsiye edilen başlangıç dozu statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitöründen COLEFİX tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu 5 veya 10 mg'dır. Başlangıç dozunun seçimi, her bir hastanın kolesterol seviyesi, potansiyel advers etki riskleri kadar, gelecekteki kardiyovasküler risk de hesaba katılarak yapılmalıdır. Eğer gerekliyse, doz 4 hafta sonra bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. 20 mg'lık dozun üstündeki dozlarda uzman doktor (kardiyolog veya endokrinolog) kontrolü gereklidir. Daha düşük dozlara kıyasla 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle, dozun, maksimum doz olan 40 mg'a final titrasyonu sadece, 20 mg doz ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olmayan ağır hiperkolesterolemili hastalarda düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir. 40 mg'lık dozun, uzman gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Uygulama şekli:

COLEFİX'i bir bardak suda (200 ml'den az olmamalı) eritiniz.. Sonrasında da bol su içiniz. COLEFİX, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 ml/dak) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Günlük doz 10 mg'ı geçmemelidir. 40 mg doz, orta derecede

böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, COLEFİX'in tüm dozları kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda rosuvastatinin sistemik yararlanımında bir artış olmamıştır. Ancak, Child-Pugh puanı 8 ve 9 olanlarda sistemik yararlanımın arttığı gözlenmiştir. Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. COLEFİX, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkinliği ve güvenirliliği belirlenmemiştir. Deneyimler, homozigot ailesel hiperkolesterolemili az sayıda çocuk (8 yaş ve üzeri) üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlıdır. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

70 yaş ve üzeri hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Yaşla ilgili başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

İrk:

Asya kökenli kişilerde, sistemik maruziyette artış görülmüştür. Asya kökenli hastalar için önerilen başlangıç dozu 5 mg'dır. 40 mg doz, bu hastalarda kontrendikedir.

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalar:

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörler olan hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz, bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

COLEFİX, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen duyarlılığı olanlarda
- Serum transaminaz seviyelerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz seviyesinde normal seviyenin üst limitinin 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi<30 ml/dak)

- Miyopatisi olan hastalarda
- Birlikte siklosporin kullanan hastalarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

40 mg doz, 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-CoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Asya kökenli hastalar
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı.

Sodyum Uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 6,7 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Aspartam Uyarısı

Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrekle ilgili 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. Proteinüri akut ya da ilerleyen böbrek hastalığının belirtisi değildir. 40 mg doz ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

İskelet kası üzerine etkileri

Rosuvastatinin tüm dozları ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarla tedavi edilen hastalarda, iskelet kası üzerine miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz gibi etkiler bildirilmiştir. Diğer

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan rabdomiyoliz oranı, onaylanmış yüksek dozlarda 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 kinaz'ın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ($>5xULN$) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin $CK>5xULN$ olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviden önce

Diğer HMG-CoA 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-CoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Birlikte fibrat 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, özellikle ateş ve halsizlik ile birlikte tuhaf kas ağrıları veya zayıflığı görüldüğünde, derhal doktora bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda CK seviyeleri mutlaka ölçülmelidir. Eğer CK seviyeleri önemli ölçüde yükseldiyse ($>5xULN$) veya kas semptomları şiddetliyse ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa ($CK \leq 5xULN$ olsa bile) tedavi sonlandırılmalıdır. Eğer semptomlar kaybolur ve CK seviyeleri normale dönerse, etkili en düşük dozun kullanılması ve hastanın yakından izlenmesi koşuluyla rosuvastatin tedavisinin yeniden başlatılması veya başka bir HMG-CoA redüktaz inhibitörünün kullanılması düşünülebilir. Semptomuz hastalarda CK seviyelerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerini, gemfibrozil gibi fibrik asit türevleri, siklosporin, nikotinik asit, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri ve makrolid antibiyotiklerle birlikte kullanan hastalarda miyozit ve miyopati insidansının arttığı görülmüştür. Gemfibrozil, bazı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırır. Bu nedenle, gemfibrozil ve rosuvastatin kombinasyonu önerilmez.

Rosuvastatinin fibratlar ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid seviyelerinde daha fazla artış sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı değerlendirilmelidir. Rosuvastatinin 40 mg'lık dozunun fibratlarla birlikte kullanımı kontrendikedir.

Miyopati ya da rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimi düşündürecek akut, ciddi durumlarda (örneğin; sepsis, hipotansiyon, majör cerrahi girişim, travma, şiddetli metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları veya kontrolsüz nöbetler) hiçbir hastada rosuvastatin kullanılmamalıdır.

Karaciğer üzerine etkileri

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin çok fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Rosuvastatin tedavisine başlanmadan önce ve başlandıktan sonra takip eden 3 ayda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Eğer serum transaminaz seviyeleri normal üst limitin 3 katından fazla ise, rosuvastatin tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır.

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

Irk

Farmakokinetik alışmalar, Asya kökenli kişiler beyaz ırka mensup kişilerle karşılaştırıldığında, maruziyette bir artış olduğunu gösterir (bkz. bölüm 4.2).

Proteaz İnhibitörleri

Proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Diabetes Mellitus

Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan hastalarda rosuvastatin tedavisi artan diyabet riski ile ilişkilidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Siklosporin: Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldıklarında, rosuvastatinin eğri altındaki alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur.

Rosuvastatin ve siklosporinin birlikte kullanılması, siklosporinin plazma konsantrasyonlarını etkilemez.

K vitamini antagonistleri: Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, eř zamanlı K vitamini antagonistleri (rn. varfarin) kullanan hastalarda rosuvastatin tedavisine başlanırken veya doz yükseltilirken INR (International Normalised Ratio) düzeyi yükselebilir. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR değerini düşürür. Böyle durumlarda, INR'ın izlenmesi önerilir.

Ezetimib: Rosuvastatin ve ezetimibin birlikte kullanımı, her iki ilaç içinde EAA veya C_{maks} değerlerinde bir değişikliğe neden olmamıştır. Bununla birlikte, advers etkilere dayanarak, rosuvastatin ve ezetimib arasında bir farmakodinamik etkileşim olasılığı yok sayılamaz.

Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar: Rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin C_{maks} ve EAA değerlerinde 2 kat artışla sonuçlanmıştır.

Spesifik etkileşim çalışmalarından elde edilen veriler baz alındığında, fenofibrat ile farmakokinetik yönden bir etkileşim beklenmez, ancak farmakodinamik etkileşim oluşabilir.

Gemfibrozil, fenofibrat, diğer fibratlar ve niasinin (nikotinik asit) lipid düşürücü dozları (1 g/gün veya daha yüksek dozlar), HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini arttıırırlar, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında

da miyopatiye neden olmalarıdır. Rosuvastatinin 40 mg dozunun bir fibrat ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır. Maksimum doz 10 mg/gün'dür.

Proteaz inhibitörleri: Etkileşim mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, proteaz inhibitörünün birlikte kullanımı, rosuvastatin maruz kalmayı büyük ölçüde artırır. Bir farmakokinetik çalışmada, 20 mg rosuvastatin ve iki proteaz inhibitörünün (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) kombinasyon ürününün sağlıklı gönüllülere birlikte uygulanması, rosuvastatin kararlı hal EAA(0-24) ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla 2 kat ve 5 kat artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, proteaz inhibitörü kullanan HIV'li hastalarda rosuvastatinin birlikte kullanımı önerilmez.

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

Kolestiramin ve kolestipol: Kolestiramin ve kolestipol, bazı HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin absorpsiyonunu azaltabilir. Ayrı uygulama zamanları en az 4 saattir; kolesterol düşürücü etkiler aditifdir.

Eritromisin: Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA (0-t) değerinde %20 ve C_{maks} değerinde %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 norgestrel'in EAA değerlerinin sırasıyla %26 ve %34 yükselmesine neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır. Rosuvastatin ve hormon replasman tedavisinin birlikte uygulandığı hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır, bu nedenle benzer bir etki dışlanamaz. Ancak bu kombinasyon, klinik çalışmalarda, kadınlarda yaygın olarak kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.

Diğer ilaçlar: Spesifik etkileşim çalışmaları baz alındığında, digoksin ile klinik etki ile bağlantılı bir ilaç etkileşimi beklenmez.

Sitokrom P450 enzimleri: İn vitro ve in vivo çalışma sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör veya indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ek olarak, rosuvastatin bu izoenzimlerin zayıf bir substratıdır. Rosuvastatin ve flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) veya ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) arasında klinik olarak bağlantılı bir etkileşim gözlenmemiştir. Rosuvastatin ve itrakonazolun (CYP3A4 inhibitörü) birlikte uygulanması rosuvastatinin EAA değerinde %28'lik bir yükselmeye neden olmuştur. Bu küçük yükselme klinik olarak anlamlı değildir. Bu nedenle, sitokrom P450 kaynaklı metabolizma sonucu oluşan bir ilaç etkileşimi beklenmez.

Alkol ve yiyeceklerle etkileşim:

Alkol: Potansiyel hepatik etkilerinden dolayı aşırı alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.

Yiyecek: Her 600 mg kırmızı maya pirinci, tahminen 2.4 mg lovastatin içerir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Rosuvastatin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fötüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler,

rosuvastatin tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Rosuvastatin kullanıldığı sırada gebe kalındığında tedaviye derhal son verilmelidir.

COLEFIX gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Rosuvastatinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediği için, süt veren anneler tarafından kullanılması tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rosuvastatinin araç ve makine kullanmaya etkisi çalışılmamıştır. Ancak, rosuvastatinin farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Araç ve makine kullanılırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

İmmün sistem bozuklukları

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Kardiyovasküler sistem bozuklukları

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

Solunum sistemi bozuklukları

Yaygın: Bronşit, öksürük, rinit, sinüzit.

Hematolojik bozukluklar

Yaygın: Anemi, çürüme

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

Gastrointestinal sistem bozuklukları

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

Bilinmeyen: Diyare

Deri ve subkütan doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Prürit, döküntü ve ürtiker

Bilinmeyen: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Artralji, miyopati ve rabdomiyoliz

Diğer HMG-CoA 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.

Hepatobiliyer bozukluklar

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

Böbrek ile ilgili bozukluklar

Çok seyrek: Hematüri

Endokrin bozukluklar

Yaygın: Diabetes mellitus (Jüpiter çalışmasında çoğunlukla açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan hastalarda gözlemlenmiştir)

Genel bozukluklar

Yaygın: Asteni

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, dozun arttırılması ile yan etki sıklığı artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrekle ilgili etkiler

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma (dipstick) 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. Klinik çalışma ve bu güne kadarki pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilerde, proteinüri ve akut veya ilerleyen böbrek hastalığı arasında nedensel bir ilişki tespit edilmemiştir.

Karaciğer üzerine etkileri

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

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 ve etmediği rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir.

Rosuvastatin kullanan hastalarda doza bağılı olarak CK düzeylerinde artış gözlenmiştir; bu durum vakaların çoğunda hafif, asemptomatik ve geçicidir. Eğer CK düzeyleri yükselirse (>5xULN), tedavi kesilmelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. Hayvan çalışmalarında, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine uzun süreli maruziyet ve yüksek dozu takiben, SSS vasküler lezyonları ve korneal opaklıklar bildirilmiştir. İnsan maruziyetlerine bağılı ilişkisi saptanmamıştır. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalı ve gerekli destekleyici önlemler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyonları ve CK düzeyleri izlenmelidir. Hemodiyaliz etkili değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

ATC Kodu: C10AA

Etki mekanizması

Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA)'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonat'a dönüşmesini sağlayan hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA 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, Apolipoprotein B (ApoB), Yüksek Dansiteli Olmayan Lipoprotein Kolesterol (nonHDL-C), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol (VLDL-C), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein - Trigliserid (VLDL-TG)'leri düşürür, Apolipoprotein A-I (ApoA-I)'i yükseltir. Rosuvastatin, LDL-C/HDL-C, total kolesterol/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.

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 gibi özel hasta gruplarında etkilidir.

Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, rosuvastatinin fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseridlerin düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-C'nin yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Rosuvastatin, kolesterol sentezi ve LDL-C klerensinin temel olarak yer aldığı karaciğere büyük oranda geçer. Rosuvastatinin dağılım hacmi yaklaşık 134 L'dir. Rosuvastatin, esas olarak albümin olmak üzere plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Rosuvastatinin metabolizması sınırlıdır (yaklaşık %10). Belirlenen temel metabolitler, N-desmetil ve lakton metabolitleridir. N-desmetil metaboliti, rosuvastatinden %50 oranında daha az aktif iken lakton formu klinik olarak inaktiftir. HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitenin %90'ından fazlası rosuvastatin tarafından gerçekleştirilir.

Eliminasyon:

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 yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Rosuvastatinin sistemik yararlanımı doz ile orantılı olarak artar. Günlük çoklu dozlardan sonra farmakokinetik parametrelerde değişiklik yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet:

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

Böbrek yetmezliği:

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 (CrCl<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:

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 2 hastada rosuvastatinin sistemik yararlanımının Child-Pugh puanları daha düşük olan hastalara göre en az 2 kat arttığı gözlenmiştir. Child-Pugh puanları 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenite potansiyeli konvansiyonel çalışmaları baz alındığında insanlar için bir zarar göstermemektedir. Sıçanlar üzerinde doğum öncesi ve sonrasında yapılan bir çalışmada, yavru büyüklükleri, ağırlığı ve hayatta kalmalarındaki azalmadan dolayı üreme toksisitesi görülmüştür. Bu etkiler maternotoksik dozlarda, terapötik maruz kalma seviyesinin birkaç kat üstünde sistemik maruz kalmada gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidrojen karbonat

Sitrik asit anhidr

Malik asit

Polivinil pirolidon

Polietilen glikol

Sodyum klorür

Sukraloz (E 955)

Aspartam (E 951)

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Kullandıktan sonra tütün ağzını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 (3x10) ve 90 (9x10) efervesan tablet plastik tüp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No: 2/2 Güngören/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2010

Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ