

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSUGEN 40 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet; 40 mg rosuvastatine eşdeğer miktarda rosuvastatin kalsiyum içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Laktoz monohidrat        | 70.72 mg |
| Sodyum karbonat anhidrus | 26.70 mg |
| Sodyum bikarbonat        | 13.30 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe-pembemsi renkte, bir yüzünde "40" baskılı oval, bikonveks film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) ile yeterli yanıt alınamayan durumlarda primer hiperkolesterolemi (Tip IIa heterozigot ailesel hiperkolesterolemi) veya kombine dislipidemili (Tip IIb) hastalarda diyet yardımcı olmak üzere kullanılır.
- Homozigot ailesel hiperkolesterolemide diyet ve diğer lipid düşürücü tedavilerle (örn; LDL aferezi) kombine edilerek ya da bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda kullanılır. Lipid düşürücü tedavinin endike olduğu hastalarda, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak veya geciktirmek amacı ile aterosklerozda kullanılır.

## **4.2.Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

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

Rosuvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir HMG KoA redüktaz inhibitöründen ROSUGEN tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu 5 veya 10 mg'dır. Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler). 20 mg'lık dozun üstündeki dozlarda uzman (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 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. Yan etkiler yönünden özellikle ilacın başlandığı erken dönemde takip yapılması gerekmektedir.

### **Uygulama şekli:**

ROSUGEN, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ROSUGEN'in tüm dozları kontrendikedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 mL/dk) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### **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 (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. ROSUGEN, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

**Pediyatrik popülasyon:**

ROSUGEN'in çocuklar üzerindeki güvenliliği ve etkisi belirlenmiştir.

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

**Geriatrik popülasyon:**

70 yaşın üzerindeki hastalarda 5 mg başlangıç dozu olarak önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Yaşa göre başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Diğer**

**İrk**

Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda sistemik yararlanımın arttığı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Asya kökenli hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz Asya kökenli hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

**Miyopatiye yatkınlığı olan hastalarda doz**

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 40 mg doz, bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

ROSUGEN, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- 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/dk)
- Miyopatisi olan hastalarda

- Siklosporin kullanan hastalarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

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

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerens <60 mL/dk)
- Hipotirodizm
- 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
- 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**

##### **Renal etkiler**

Rosuvastatinin yüksek dozları ile, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testing) 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. ROSUGEN'in 40 mg dozu 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. Buna karşılık farmakodinamik bir etkileşim gözardı edilemez (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) ve birlikte kullanımları

sırasında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan 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 ( $>5xULN$ ) 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-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, ROSUGEN, 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, ROSUGEN 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 ( $CK \leq 5xULN$  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 ROSUGEN 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 birlikte eş zamanlı tedavi kullanılan küçük bir hasta grubunda 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 ROSUGEN ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. ROSUGEN'in fibratlar (gemfibrozil ve fenofibrat) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. ROSUGEN'in 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).

ROSUGEN, 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, ROSUGEN, fazla miktarda alkol kullanan ve / veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. ROSUGEN tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başladıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise ROSUGEN 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,

ROSUGEN 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, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik yararlanımın arttığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

### **Proteaz inhibitörleri**

ROSUGEN'in 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.

### **Laktoz intoleransı**

Bu ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **Sodyum uyarısı**

ROSUGEN 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, bu dozda sodyuma bağlı yan etki beklenmemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **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 (örneğin varfarin veya bir diğer kumarin antikoagülanı) kullanan hastalarda ROSUGEN tedavisine başlandığında veya ROSUGEN dozu yükseltirken INR (International Normalised Ratio) düzeyi yükselebilir. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR düzeyini düşürür. Bu durumlarda, INR'nin izlenmesi önerilir.

##### **Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar:**

Rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) ve EAA değerlerinin 2 kat artması ile sonuçlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre, 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. ROSUGEN'in 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  $C_{maks}$  değerlerinde bir değişiklik meydana gelmez. Bununla birlikte, ROSUGEN ve ezetimib arasında advers etki açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).



**Proteaz inhibitörleri:**

Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, birlikte proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde arttırabilir. Bir farmakokinetik çalışmasında, 20 mg rosuvastatinin ve iki proteaz inhibitörünün (400 mg liponavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait  $EAA_{(0-24)}$  ve  $C_{maks}$  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).

**Antiasidler:**

Rosuvastatinin alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren bir antiasit 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 etkisine ilişkin çalışma yoktur.

**Eritromisin:**

Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin  $EAA_{(0-4)}$  değerinde %20,  $C_{maks}$  değerinde ise %30 azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisin'in bağırsak 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:**

*In 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. Rosuvastatinin, flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ya da ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) ile klinik açıdan bir etkileşimi gözlenmemiştir. Rosuvastatin ve 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

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

#### **Gebelik dönemi**

ROSUGEN gebelik döneminde kontrendikedir.

#### **Laktasyon dönemi**

ROSUGEN laktasyon döneminde kontrendikedir.

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

ROSUGEN'in araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, ROSUGEN'in farmakodinamik etkilerine dayanarak araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Araç ve makine kullanırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği akılda tutulmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Kontrollü klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların % 4'ten daha az bir kısmı istenmeyen etkiler nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### *Bağışıklık sistemi hastalıkları:*

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

##### *Endokrin hastalıkları:*

Yaygın: Diyabet<sup>1</sup>

##### *Sinir sistemi hastalıkları:*

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

##### *Gastrointestinal hastalıklar:*

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

##### *Deri ve deri altı doku hastalıkları:*

Yaygın olmayan: Pruritus, döküntü, ürtiker

##### *Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:*

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Miyopati (miyozit dahil) ve rabdomiyoliz

*Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:*

Yaygın: Asteni

<sup>1</sup> JUPITER çalışmasında (bildirilen genel sıklık rosuvastatinde %2.8, plaseboda %2.3'tür) çoğunlukla açlık glukozu düzeyi 100-125 mg/dL arasında olan hastalarda gözlenmiştir.

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, dozun arttırılması 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 yetmezliği ile veya değil, 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 (> 5x ULN), 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 raporlanmıştır:

- Uykusuzluk ve kabus görme gibi uyku bozuklukları
- Seksüel bozukluk
- 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.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri

ATC kodu: C10A A07

#### **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 artırmak 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 trigliseritleri düşürür, HDL-kolesterolü yükseltir. ROSUGEN ayrıca, ApoB, nonHDL-K, VLDL-K, VLDL ve TG'leri

düşürür, ApoA-I'yi yükseltir (Bkz. Tablo).

Rosuvastatin, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDL-K, 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      |

ROSUGEN 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:**

ROSUGEN, 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, rosuvastatinin 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 LDK-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 (anlamlı 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 40 mg rosuvastatin 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 Deęerlendiren Bir Girişim Çalışmasında (JUPITER), rosuvastatinin majör aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarının ortaya çıkması üzerindeki etkisi 17,802 erkekte ( $\geq 50$  yaş) ve kadında ( $\geq 60$  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.

JUPITER'de araştırıcılar tarafından bildirilen diyabet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir; 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).

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

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



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).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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:

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. Ortalama geometrik plazma klerensi yaklaşık 50 litre/saattir (varyasyon katsayısı %21.7). 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:

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaş ve cinsiyet:

Yaş ve cinsiyetin rosuvastatinin farmakokinetiği üzerine klinik açıdan yetişkinlerde bir etkisi yoktur.

##### İrk:

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastaların ortalama EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinin, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında yaklaşık 2 kat yükseldiğini göstermiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, beyaz ırktan olanlar ve siyah gruplar arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik değişiklik ortaya çıkmamıştır.

##### 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 ( $KrKl < 30$  mL/dk) 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'dan fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

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 etkiler 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 ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz PH 102

Sodyum karbonat anhidrus

Sodyum bikarbonat

Krospovidon

Magnezyum stearat

Kaplama:

Makrogol (PEG) 3350 toz,

Talk,

Polivinil alkol hidrolize part,  
Titanyum dioksit (E171)  
Kırmızı ve sarı demir oksit (E172)

### **6.2. Geçimsizlik**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Al/Al blister ambalaj

28, 84, 90 tabletlik blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte

### **6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349 Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

## **8. RUHSAT NUMARASI**

244/39

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ VE RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 28.08.2012

Son yenileme tarihi: -

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-