

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSUVAS 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

Hiperkolesteroleminin tedavisi:

Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz olduğu durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemili 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Hiperkolesteroleminin tedavisi:

Rosuvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir HMG KoA redüktaz inhibitöründen ROSUVAS tedavisine geçilen

hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu oral olarak günde tek doz 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 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 başladığı erken dönemde yakın takip yapılması gerekmektedir.

Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi:

Kardiyovasküler olay riskini azaltma çalışmasında kullanılan doz günde 20mg'dır (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler).

Uygulama şekli:

ROSUVAS, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ROSUVAS'ın 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. ROSUVAS, 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):

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 (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, ROSUVAS'ın 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik 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

ROSUVAS, 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 uygulayan kadınlarda.

ROSUVAS 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**

ROSUVAS'ın 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. ROSUVAS'ın 40 mg dozu ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

İskelet kası üzerine etkileri

ROSUVAS 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 kullanımında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan ROSUVAS ile ilgili rabdomiyoliz birim 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, ROSUVAS, 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
- Yaşam 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik Özellikler)
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı

Böyle hastalarda, ROSUVAS 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 musküler semptomlar 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 ROSUVAS tedavisinin yeniden başlatılması ya da başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir.

Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.

Klinik çalışmalarda, ROSUVAS ile eş zamanlı tedavi kullanılan küçük bir hasta grubunda ROSUVAS'ın 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 ROSUVAS ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. ROSUVAS'ın fibratlar (gemfibrozil ve fenofibrat) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. ROSUVAS'ın 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).

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

ROSUVAS'ın 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 periyod 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).

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**Siklosporin:**

ROSUVAS ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin eğri altı alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). ROSUVAS 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 ROSUVAS tedavisine başlandığında veya ROSUVAS 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:

ROSUVAS ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) 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 (nikotik 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. ROSUVAS'ın 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:

ROSUVAS ve ezetimibin birlikte kullanımı sonucu EAA veya C_{max} değerlerinde bir değişiklik meydana gelmez. Bununla birlikte, ROSUVAS 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 çalışmada, 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_{max} 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:

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

Eritromisin:

ROSUVAS ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA (0-t) değerinde % 20, C_{max} değerinde ise % 30 azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisin'in bağırsak motilitesini arttırmasına bağlı olabilir.

Oral kontraseptifler / Hormon Replasman Tedavisi (HRT):

ROSUVAS 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. ROSUVAS 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 önemi olan 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. ROSUVAS 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, ROSUVAS tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). ROSUVAS kullanan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa, tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

ROSUVAS gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

ROSUVAS laktasyon döneminde kontrendikedir.

Rosuvastatin, sıçanların 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 kullanımını üzerindeki etkiler

ROSUVAS'ın araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmıştır.

Ancak, ROSUVAS'm 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, ROSUVAS 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: Diyabet¹

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

¹JUPITER 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 artırılması ile yan etki sıklığı artar.

Renal etkiler:

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. ROSUVAS 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 çalışmalardan ve bugüne kadar olan pazarlama sonrası elde edilen verilerin incelenmesi sonucunda, akut ya da ilerleyen renal hastalık arasında nedensel bir ilişki gözlenmemiştir.

ROSUVAS ile tedavi edilen hastalarda hematüri gözlenmiştir ve klinik çalışma verileri hematüri oluşumunun düşük olduğunu göstermektedir.

İskelet kasına etkileri:

ROSUVAS ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati (miyozit dahil) ve nadiren, akut böbrek yetmezliği ile veya değil, rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir.

Rosuvastatin kullanan hastalarda doza bağılı 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 bağılı 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 ROSUVAS 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 bozuklukları, 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde yapılan 52 haftalık bir klinik çalışmada, egzersiz veya artan fiziksel aktiviteyi takiben izlenen >10 x ULN CK yükselişi ve kas semptomları, yetişkinlere kıyasla daha sık gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer açılardan ROSUVAS'ın güvenlik profili çocuklar veya ergen hastalarda ve yetişkinlerde benzerdir.

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:

ROSUVAS, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseritleri düşürür, HDL-kolesterolü yükseltir. ROSUVAS ayrıca, ApoB, nonHDL-K, VLDL-K, VLDL ve TG'leri düşürür, ApoA-I'yi yükseltir (Bkz. Tablo).

ROSUVAS, 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

ROSUVAS 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:

ROSUVAS, 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, ROSUVAS'm tip Ila 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; ROSUVAS 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 ROSUVAS verilmiştir. ROSUVAS'm 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, ROSUVAS 20-40 mg'a verdiği yanıtlar değerlendirilmiştir. Toplam hasta grubunda, LDL-K, ortalama % 22 oranında düşmüştür.

Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, ROSUVAS'ın fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseritlerin düşürülmesinde, niacin 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 ROSUVAS 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 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.

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 çalışmada (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) değerın 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 veya 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:

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 albümin 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. Rosuvastatinin heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar ve ergenlerde

farmakokinetiği, yetişkin gönüllülerdeki benzerdir (bakınız aşağıdaki ‘‘pediyatrik popülasyon’’).

Irk :

Farmakokinetik alışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastaların ortalama EAA ve C_{max} değerlerinin, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında yaklaşık 2 kat yükseldiğini göstermiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin bu farklılıklara katkısı henüz belirlenmemiştir. 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 grlmştir. 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.

Pediyatrik popülasyon:

10 ila 17 yaş arası heterozigot ailesel hiperkolesterolemili pediyatrik hastalarda, farmakokinetik parametreler tamamen tamamlanmamıştır. 18 pediyatrik hastada, rosuvastatin (tablet olarak uygulanan) ile yapılan küçük bir farmakokinetik çalışma, rosuvastatinin yetişkin hastalarda maruziyetinin pediyatrik hastalarda maruziyet ile birbirine yakın olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, sonuçlar, doz oransallığından, büyük bir sapmanın beklemediğine işaret etmektedir.

5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri

Gvenliliğe 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 zerine toksisitesi farelerde, terapötik düzeyin çok üstünde olan maternal dozlarda, yavruların büyüklüğü ve ağırlıklarının azalması ve gebe hayvanın yaşam sresinin azalması ile kanıtlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Sodyum karbonat anhidrus

Sodyum bikarbonat

Krospovidon

Magnezyum stearat

Kaplama:

Makrogol (Polietilen glikol)

Talk

Polivinil alkol hidrolize part

Titanyum dioksit

Kırmızı ve sarı demir oksit

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

28, 84, 90 tablet 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 Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

34398 Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

230/63