

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ULTROX 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet; 10 mg rosuvastatine eşdeğer miktarda 10.414 mg rosuvastatin kalsiyum içerir.

Yardımcı madde (ler):

Laktoz monohidrat 42.489 mg
FD&C Yellow #6/ sunset yellow FCF aluminum lake (gün batımı sarısı FCF) (E110) 0.0026 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, yuvarlak, bombeli, çentiksiz 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 (Tip IIa dahil heterozigot ailesel hiperkolesterolemi) veya karma dislipidemili (Tip IIb) yetişkinler, adölesanlar ve 6 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 (Bkz. Bölüm 5.1) riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda majör kardiyovasküler olaylardan korunmada kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Hiperkolesteroleminin tedavisi

Statine yeni başlayanlarda ve başka bir HMG KoA redüktaz inhibitöründen rosuvastatin tedavisine

geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu oral olarak günde tek doz 5 veya 10 mg'dır. Başlangıç dozu seçiminde hastaların bireysel kolesterol düzeyleri, advers reaksiyonlar için olası riskin yanısıra ilerideki kardiyovasküler risk dikkate alınmalıdır (aşağıya bakınız). Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir (Bkz. Bölüm 5.1). Daha düşük dozlara kıyasla 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle (Bkz. Bölüm 4.8), dozun, maksimum doz olan 40 mg'a çıkarılması sadece, 20 mg doz ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ağır hiperkolesterolemili hastalarda (özellikle ailesel hiperkolesterolemili hastalar) düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4). 40 mg dozun, uzman (kardiyolog veya endokrinolog) gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi

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

Uygulama şekli:

ULTROX, 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.

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 mL/dk) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, 40 mg'lık doz kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ULTROX'un tüm dozları kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3, 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda rosuvastatinin sistemik maruziyetinde bir artış olmamıştır. Ancak, Child-Pugh puanı 8 ve 9 olanlarda sistemik maruziyette artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. ULTROX, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanım sadece uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

Çocuklar ve ergenler; 6 ila 17 yaş arasında olanlar (Tanner Evre <II-V):

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar ve ergenlerde normal başlangıç dozu günde 5 mg'dır.

- Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 6 ila 9 yaş arasındaki çocuklarda normal doz aralığı günde bir kez 5-10 mg'dır. Bu popülasyonda 10 mg'dan daha yüksek dozlar için güvenilirlik ve etkililik çalışılmamıştır.
- Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 10 ila 17 yaş arasındaki çocuklarda normal doz aralığı günde bir kez oral olarak 5-20 mg'dır. Bu popülasyonda 20 mg'dan daha yüksek dozlar için güvenilirlik ve etkililik çalışılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda doz titrasyonu, tedavi önerilerinde tavsiye edildiği üzere, bireysel yanıt ve tolerabiliteye göre yürütülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Rosuvastatin ile tedaviye başlamadan önce

çocuklara ve ergenlere, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklarda deneyim 8 ve 17 yaş arasında olan birkaç çocuk ile sınırlıdır.

Pediyatrik hastalarda 40 mg tabletin kullanılması uygun değildir.

Çocuklar; 6 yaşından küçük olanlar:

Altı yaşından daha küçük çocuklarda kullanım için güvenilirlik ve etkililik çalışılmamıştır. Bu sebeple, ULTROX'un 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

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

Diğer

İrk

Asya kökenli hastalarda sistemik maruziyetin arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2). Asya kökenli hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Bu hastalarda 40 mg dozu kontrendikedir.

Genetik polimorfizmler

Artmış rosuvastatin maruziyetine sebep olabilecek spesifik tipte genetik polimorfizmler bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.2). Böyle spesifik tipte polimorfizmleri olduğu bilinen hastalarda, daha düşük bir ULTROX günlük dozu önerilmektedir.

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalarda doz

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu tip hastaların bazılarında 40 mg dozu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Eş zamanlı tedavi

Rosuvastatin çeşitli taşıyıcı proteinlerin (örneğin; OATP1B1 ve BCRP) bir substratıdır. ULTROX, bu taşıyıcı proteinlerle olan etkileşimlerinden dolayı rosuvastatinin plazma konsantrasyonunu artırabilen belli tıbbi ürünler ile (örneğin siklosporin ve atazanavir, lopinavir ve/veya tipranavir ile ritonavir kombinasyonları dahil; (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) eş zamanlı kullandığında, miyopati riski (rabdomiyoliz dahil) artar. Mümkün olduğu durumlarda, alternatif tedaviler değerlendirilmeli ve gerekirse, ULTROX tedavisinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir. Bu tıbbi ürünlerin ULTROX ile birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, ULTROX dozunun ayarlanması ve eş zamanlı tedavinin risk/yarar ilişkisi dikkatlice değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavir/ritonavir veya lopinavir/ ritonavir kombinasyonu kullananlarda rosuvastatinin günlük kullanımı 10 mg ile sınırlandırılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ULTROX, 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,
- Eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

ULTROX 40 mg, miyopati/rabdomiyolize karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörlerin bulunduğu hastalarda kontrendikedir. Bu faktörlere aşağıdakiler dahildir:

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 60 mL/ dk),
- Hipotiroidizm,
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi,
- Diğer herhangi bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü ya da fibrat (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi,
- Alkol bağımlılığı,
- Asya kökenli hastalar,
- Fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat gibi) ile eşzamanlı kullanım,
- Plazma düzeylerinin artabileceği durumlar

(Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal etkiler

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

İskelet kası üzerine etkileri

ULTROX 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) ve birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan ULTROX ile ilişkili 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, ULTROX, 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 herhangi bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü ya da fibrat (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Alkol bağımlılığı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (Bkz. Bölüm 4.2, 4.5 ve 5.2)
- Fibratlarla (gemfibrozil, fenofibrat gibi) birlikte kullanım

Böyle hastalarda, ULTROX 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, sebebi bilinmeyen kas ağrıları, zayıflığı veya ani kramplar, özellikle ateş veya halsizlik ile birlikte görüldüğünde derhal hekime bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastaların CK düzeyleri ölçülmelidir. CK düzeyleri önemli ölçüde yükselirse (>5xULN) veya kas semptomları ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise (CK≤5xULN olsa bile) tedavi kesilmelidir. Semptomlar kaybolur ve CK düzeyleri normal düzeye ulaşır ise, hasta yakın olarak izlenmek ve etkili en düşük dozun kullanılması koşulu ile ULTROX tedavisinin yeniden başlatılması ya da başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir. Rosuvastatin dahil statinlerle tedavi esnasında ve tedaviden sonra immün aracılı nekrotizan miyopati (IMNM) çok nadir olarak bildirilmiştir. IMNM klinik olarak statin tedavisinin kesilmesine rağmen devam eden proksimal kas güçsüzlüğü ve serum kreatin kinaz artışı ile karakterizedir.

Klinik çalışmalarda, ULTROX ile birlikte eş zamanlı tedavi kullanılan küçük bir hasta grubunda ULTROX'un iskelet kası üzerine etkisinin arttığına ilişkin bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini, gemfibrozil dahil fibrik asit türevlerini, 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 ULTROX ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. ULTROX'un fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat gibi) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. ULTROX'un 40 mg dozunun bir fibratla (gemfibrozil, fenofibrat gibi) birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Rosuvastatin ve fusidik asit kombinasyonu tavsiye edilmez. Bu kombinasyonu kullanan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümler dahil) raporları vardır.

ULTROX, miyopati ya da rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimini düşürecek 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, ULTROX, fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

ULTROX tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise ULTROX tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır. Pazarlama sonrası kullanımda karşılaşılan ciddi hepatik olaylara (özellikle hepatik transaminazlarda artış) ilişkin raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha yüksektir.

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

İrk

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik maruziyetin arttığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Proteaz inhibitörleri

Ritonavir ile kombinasyon halindeki çeşitli proteaz inhibitörlerini rosuvastatin ile eş zamanlı olarak kullanan hastalarda rosuvastatinin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir. Hem proteaz inhibitörlerini kullanan HIV hastalarında ULTROX ile lipid düzeylerinin düşürülmesindeki yarar hem de proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ULTROX tedavisine başlandığında ve ULTROX dozu yükseltirirken rosuvastatin plazma konsantrasyonlarındaki artış potansiyeli dikkate alınmalıdır. ULTROX'un belli proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması, ULTROX dozu ayarlanmadığı sürece önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

İnterstisyel akciğer hastalığı

Özellikle uzun dönem tedavide bazı statinler ile istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8). 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.

Diabetes Mellitus

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi ULTROX ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, ULTROX ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir. Ancak statinlerle vasküler riskin azaltılmasındaki yarar dikkate alındığında bu risk statin tedavisinin kesilmesi için bir sebep teşkil etmemelidir. Riskli hastalar (açlık kan şekeri 101 ila 124 mg/dL, VKİ > 30 kg/m², trigliseritlerde artış, hipertansiyon) ulusal kılavuzlara göre klinik ve biyokimyasal açıdan izlenmelidir.

JUPITER çalışmasında, diabetes mellitusun bildirilen toplam sıklığı genellikle açlık glukozu 101 ila 124 mg/dL olan hastalarda rosuvastatinde %2.8 ve plaseboda %2.3'tü.

Pediyatrik popülasyon

Rosuvastatin kullanan 6 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda, doğrusal büyüme (boy), kilo, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ve Tanner derecelendirmesi ile cinsel olgunlaşmanın sekonder özelliklerinin değerlendirilmesi iki yıllık bir periyod ile sınırlıdır. İki yıllık çalışma tedavisinden sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

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

Laktoz intoleransı

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

ULTROX film tabletler gün batımı sarısı FCF (E110) içerir ve bu madde alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rosuvastatin ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin rosuvastatin üzerindeki etkileri

Taşıyıcı protein inhibitörleri:

Rosuvastatin, hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1 ve hepatik eflüks taşıyıcısı BCRP dahil belli taşıyıcı proteinlerin substratıdır. ULTROX'un bu taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak kullanılması rosuvastatin plazma konsantrasyonunda ve miyopati riskinde artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5 Tablo 1).

Siklosporin:

ULTROX ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin eğri altı alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 1). ULTROX eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Eş zamanlı uygulamada siklosporinin plazma konsantrasyonlarında bir değişikliğe neden olmamıştır.

Proteaz inhibitörleri:

Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eşzamanlı proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde artırabilir (Bkz. Tablo 1). Örneğin, bir farmakokinetik çalışmada, 10 mg rosuvastatinin ve iki proteaz inhibitörünün (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait EAA ve C_{maks} değerinde sırasıyla yaklaşık olarak 3 kat ve 7 kat artışla sonuçlanmıştır. ULTROX ve bazı proteaz inhibitörü kombinasyonlarının birlikte kullanılması, ULTROX dozunda, rosuvastatin maruziyetinde beklenen artışa dayalı dikkatli ayarlamalar yapıldıktan sonra değerlendirilebilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 Tablo 1). Atazanavir/ritonavir veya lopinavir/ ritonavir kombinasyonu kullananlarda rosuvastatinin günlük kullanımı 10 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar:

ULTROX ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve EAA değerlerinin 2 kat artması ile sonuçlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

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. ULTROX'un 40 mg dozunun bir fibrat ile (gemfibrozil ve fenofibrat gibi) birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

Ezetimib:

Hiperkolesterolemik hastalarda 10 mg ULTROX ve 10 mg ezetimib kullanıldığında rosuvastatinin EAA değeri 1.2 kat artmıştır (Tablo 1). ULTROX ve ezetimib arasında advers etki açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır (Bkz. Bölüm 4.4).

Antiasidler:

ULTROX'un, alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren bir antasid süspansiyon ile aynı anda kullanılması, rosuvastatinin plazma konsantrasyonunu yaklaşık %50 azaltmıştır. Ancak, antasid ULTROX verilmesinden 2 saat sonra verildiğinde bu etki azalmaktadır. Bu etkileşim ile ilgili klinik çalışma yoktur.

Eritromisin:

ULTROX ve eritromisin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA(0-t) değerinde %20, C_{maks} değerinde ise %30 azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisin barsak motilitesini artırmasına bağlı olabilir.

Sitokrom P450 enzimleri:

İn vitro ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör ya da indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, rosuvastatin, bu izoenzimler için zayıf bir substrattır. Bu nedenle, sitokrom P450 enzimleri ile metabolizmaya bağlı ilaç etkileşimi beklenmez. Rosuvastatinin, flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ya da ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) ile klinik açıdan bir etkileşimi gözlenmemiştir.

Rosuvastatin dozunda ayarlama gerektiren etkileşimler (ayrıca Bkz. Tablo 1):

ULTROX'un, rosuvastatine maruziyeti artırdığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanılması gerektiğinde, ULTROX dozları ayarlanmalıdır. Maruziyette (EAA) beklenen artış yaklaşık 2 kat veya daha fazlaysa tedaviye günde tek doz 5 mg ULTROX ile başlanmalıdır. ULTROX için günlük maksimum doz, beklenen rosuvastatin maruziyeti, etkileşim görülen tıbbi ürünler kullanılmadığında günde 40 mg ULTROX dozu maruziyetini aşmayacak şekilde ayarlanmalıdır; örneğin gemfibrozil ile 20 mg'lık ULTROX dozu (1.9 kat artış) ve ritonavir/atazanavir kombinasyonu ile 10 mg'lık ULTROX dozu (3.1 kat artış).

Tablo 1: Yayınlanmış klinik çalışmalara göre rosuvastatin ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin rosuvastatin maruziyeti üzerindeki etkileri (EAA; azalan alan büyüklüğüne göre)

| Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi | Rosuvastatin doz rejimi | Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik* |
|--|-------------------------|--|
| Siklosporin 75 mg BID ila 200 mg BID, 6 ay | 10 mg OD, 10 gün | 7.1 kat ↑ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 gün | 10 mg, tek doz | 3.1 kat ↑ |
| Simeprevir 150 mg OD, 7 gün | 10 mg, tek doz | 2.8 kat ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 gün | 20 mg OD, 7 gün | 2.1 kat ↑ |
| Klopidogrel 300 mg yükleme, takiben 24 saatte, 75 mg | 20 mg, tek doz | 2 kat ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 gün | 80 mg, tek doz | 1.9 kat ↑ |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 gün | 10 mg, tek doz | 1.6 kat ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 gün | 10 mg OD, 7 gün | 1.5 kat ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 gün | 10 mg, tek doz | 1.4 kat ↑ |
| Dronedaron 400 mg BID | Mevcut değildir | 1.4 kat ↑ |
| İtrakonazol 200 mg OD, 5 gün | 10 mg, tek doz | 1.4 kat ↑** |
| Ezetimib 10 mg OD, 14 gün | 10 mg, OD, 14 gün | 1.2 kat ↑** |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 gün | 10 mg, tek doz | ↔ |
| Aleglitazar 0.3 mg, 7 gün | 40 mg, 7 gün | ↔ |
| Silimarin 140 mg TID, 5 gün | 10 mg, tek doz | ↔ |
| Fenofibrat 67 mg TID, 7 gün | 10 mg, 7 gün | ↔ |
| Rifampin 450 mg OD, 7 gün | 20 mg, tek doz | ↔ |
| Ketokonazol 200 mg BID, 7 gün | 80 mg, tek doz | ↔ |
| Flukonazol 200 mg OD, 11 gün | 80 mg, tek doz | ↔ |
| Eritromisin 500 mg QID, 7 gün | 80 mg, tek doz | %20 ↓ |
| Baikalin 50 mg TID, 14 gün | 20 mg, tek doz | %47 ↓ |

* x-kat değişiklik olarak sunulan veriler, eş zamanlı uygulama ve rosuvastatinin tek başına kullanılması arasındaki basit bir oranı temsil eder. % değişiklik olarak sunulan veriler, tek başına rosuvastatine kıyasla % farklılığı temsil eder.

Artış “↑”, değişiklik olmaması “↔” ve azalma “↓” ile ifade edilmiştir.

** Farklı rosuvastatin dozlarında çeşitli etkileşim çalışmaları yürütülmüştür, tabloda en anlamlı oran gösterilmiştir.

OD = günde bir kez; BID = günde iki kez; TID = günde üç kez; QID = günde dört kez

Rosuvastatinin birlikte kullanıldığı tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Vitamin K antagonistleri:

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, vitamin K antagonistleri (örneğin varfarin veya bir diğer kumarin antikoagülanı) kullanan hastalarda ULTROX tedavisine başlandığında veya ULTROX dozu yükseltirken INR (International Normalised Ratio) düzeyi yükselebilir. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR düzeyini düşürür. Bu durumlarda, INR'nin izlenmesi önerilir.

Oral kontraseptifler / Hormon Replasman Tedavisi (HRT):

ULTROX 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. ULTROX 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:

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

Fusidik Asit: Rosuvastatin ve fusidik asit ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Diğer statinlerle olduğu gibi pazarlama sonrası deneyimde rosuvastatin ve fusidik asit eşzamanlı verildiğinde, rabdomiyoliz dahil kasla ilişkili olaylar bildirilmiştir.

Bu yüzden rosuvastatin ve fusidik asit kombinasyonu önerilmez. Mümkünse, rosuvastatin tedavisinin geçici olarak durdurulması tavsiye edilir. Kombinasyon gerekli ise hastalar yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir. Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşimlerin kapsamı bilinmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ULTROX 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

ULTROX gebelik döneminde kontrendikedir. Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, ULTROX tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

ULTROX laktasyon döneminde kontrendikedir.

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

Üreme yeteneđi/Fertilite

Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ULTROX'un araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, ULTROX'un 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, ULTROX ile tedavi edilen hastaların % 4'ten daha az bir kısmı istenmeyen etkiler nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Diabetes mellitus¹

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

Bilinmiyor: Periferik nöropati, uyku bozuklukları (uykusuzluk ve kabus görme dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Diyare

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Prurit, döküntü, ürtiker
Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji
Seyrek: Miyopati (miyozit dahil), rabdomiyoliz
Çok seyrek: Artralji
Bilinmiyor: Bazen ruptür komplikasyonlu tendon bozuklukları, immun aracılı nekrotizan miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni
Bilinmiyor: Ödem

¹ Sıklık risk faktörlerinin (açlık kan glukozu ≥ 101 mg/dL, VKİ > 30 kg/m², trigliserit artışı, hipertansiyon öyküsü).

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

Renal etkiler

ULTROX ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. ULTROX 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, proteinüri ile akut ya da ilerleyen renal hastalık arasında nedensel bir ilişki tanımlanmamıştır.

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

İskelet kasına etkileri

ULTROX 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 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).

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.

Bazı statinler ile aşağıdaki yan etkiler raporlanmıştır:

- Seksüel bozukluk
- Özellikle uzun dönem tedavide istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)

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 $>10 \times \text{ULN}$ CK yükselişi ve kas semptomları, yetişkinlere kıyasla daha sık gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Diğer açılardan, ULTROX'un güvenlik profili çocuklar veya ergen hastalarda ve yetişkinlerde benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

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, hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını artırarak LDL'nin karaciğere girişi ve katabolizmasını artırır ve VLDL'nin hepatik sentezini inhibe ederek VLDL ve LDL partiküllerinin sayısını azaltır.

Farmakodinamik etkiler:

ULTROX, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseritleri düşürür, HDL- kolesterolü yükseltir. ULTROX ayrıca, ApoB, nonHDL-K, VLDL-K, VLDL TG'leri düşürür, ApoA-I'i

yükseltir (Bkz. Tablo 2). ULTROX, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDL-K, nonHDL-K/HDL-K ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.

Tablo 2: Primer hiperkolesterolemi (tip IIa ve IIb) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değışiklik)

| 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 |

ULTROX ile tedaviye başlandıktan sonra 1 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 etkililik ve güvenlilik:

ULTROX, ırk, cinsiyet veya yaştan bağımsız olarak hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili yetişkinlerde 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 mg/dL) 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 yaklaşık %80'inde EAS'nin hedeflediği LDL-K düzeylerine (<116 mg/dL) 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) ulaşılmıştır.

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

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

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 hastalığı açısından 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 maksimum KIMK artış oranını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde yavaşlatmaktadır. Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalar ve plasebo verilen hastalar arasında, 12 karotid arter bölgesine ait maksimum KIMK değerindeki değışiklik 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 ($p < 0.0001$)) ile 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 rosuvastatin 40 mg hedef popülasyonunu temsil etmemektedir. 40 mg'lık doz sadece yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ciddi hiperkolesterolemili hastalarda reçete edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

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.

Başlangıçtaki Framingham risk skoru $> \%20$ olan yüksek riskli kişilerden oluşan (1558 kişi) 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:

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

Plasebo için %0.7 olan değerle karşılaştırıldığında, 5, 10 ve 20 mg rosuvastatin ile LDL-K'de

sırasıyla %38.3, %44.6 ve %50.0 azalma meydana gelmiştir.

40 haftalık, açık etiketli, hedefe doğru titrasyon yapıldığı dönemin sonunda, günde bir kere maksimum 20 mg'a kadar yapılan doz uygulaması ile 173 hastanın 70'inde (%40.5) değer 108 mg/dL'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). Bu çalışma (n=176) seyrek advers ilaç olaylarının karşılaştırılması için uygun değildir.

Rosuvastatin 2 yıllık, açık etiketli, hedefe doğru titrasyon yapılan, yaşları 6 ila 17 arasında olan (88 erkek ve 110 kız çocuğu, Tanner evre <II-V), heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 198 çocukta da çalışılmıştır. Tüm hastalarda başlangıç dozu günde bir kez 5 mg rosuvastatin idi. Yaşları 6 ila 9 olan hastalar (n=64) günde bir kez 10 mg'lık maksimum doza titre edildi ve yaşları 10 ila 17 arasında olan hastalar (n=134) günde bir kez 20 mg'lık maksimum doza titre edildiler.

Rosuvastatin ile tedavinin 24 ayından sonra, 6 ila <10, 10 ila <14 ve 14 ila <18 yaş gruplarında LDL-K'da başlangıç değerine göre LS ortalama yüzde azalması, sırasıyla -%43 (Başlangıç: 236 mg/dL, 24. Ay: 133 mg/dL), -%45 (Başlangıç: 234 mg/dL, 24. Ay: 124 mg/dL) ve -%35'di (Başlangıç: 241 mg/dL, 24. Ay: 153 mg/dL).

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg ve 20 mg aşağıdaki sekonder lipid ve lipoprotein değişkenleri için de başlangıca göre istatistiki olarak anlamlı değişiklikler sağlamıştır: HDL-K, TK, non-HDL-K, LDL-K/HDL-K, TC/HDL-K, TG/HDL-K, non HDL K/HDL-K, ApoB, ApoB/ApoA-1. Bu değişikliklerin her biri iyileşen lipid cevapları ile bağıntılıdır ve 2 yıl boyunca kalıcı olmuştur.

Tedavinin 24 ayından sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4)

Avrupa İlaç Ajansı, homozigot ailesel hiperkolesteroleminin, primer kombine (karma) dislipideminin ve kardiyovasküler olayların tedavisi ile pediatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde rosuvastatin ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediatrik kullanım ile ilgili bilgiler için bölüm 4.2'ye bakınız).

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 çoklu 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 ergenlerdeki farmakokinetiği, yetişkin gönüllülerdekine benzerdir (bakınız aşağıdaki "pediyatrik popülasyon").

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; Hint kökenli Asyalılarda ortalama EAA ve C_{maks} yaklaşık 1.3 kat artış gösterir. 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 (K_{Cr}Cl <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 maruziyetinin arttığına ilişkin bir kanıt yoktur. Ancak Child-Pugh puanı 8 ve 9 olan 2 hastada rosuvastatinin sistemik maruziyetinin 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.

Genetik polimorfizmler:

Rosuvastatin dahil, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin dağılımı OATP1B1 ve BCRP taşıyıcı

proteinleri aracılığıyla. SLCO1B1 (OATP1B1) ve/veya ABCG2 (BCRP) genetik polimorfizmleri görülen hastalarda, rosuvastatin maruziyetinde artış riski vardır. Aynı ayrı SLCO1B1 c.521CC ve ABCG2 c.421AA polimorfizmleri, SLCO1B1 c.521TT veya ABCG2 c.421CC genotiplerine kıyasla daha yüksek rosuvastatin maruziyeti (EAA) ile ilişkilidir. Bu spesifik genotip klinik pratikte belirlenmemiştir, ancak bu tip polimorfizmlere sahip olduğu bilinen hastalar için daha düşük rosuvastatin dozları önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 10-17 veya 6-17 yaş aralığındaki (toplam 214 hasta) pediyatrik hastada, rosuvastatin (tablet olarak uygulanan) ile yapılan iki farmakokinetik çalışma, pediyatrik hastalarda rosuvastatin maruziyetinin yetişkin hastalarla karşılaştırılabilir ya da daha az olduğunu göstermiştir. Rosuvastatin maruziyeti 2 yılı aşan bir sürede doz ve zamana göre tahmin edilebilirdi.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 etkileri spesifik testlerle değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen, ancak hayvanlarda klinik maruziyet seviyesine benzer maruziyet seviyelerinde gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: Fare ve sıçanlarla yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında rosuvastatinin farmakolojik etkisine bağlı olarak histopatolojik karaciğer değişimleri gözlenmiştir. Bu değişimler, köpeklerle yapılan çalışmalarda safra kesesi üzerine etkilerle birlikte daha az önemli seviyede gözlenmiştir; maymunlarla yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir. Ayrıca, maymunlarda ve daha yüksek dozlarda köpeklerde testiküler toksisite gözlenmiştir. Üreme üzerine toksisitesi sıçanlarda, terapötik maruziyet düzeyinin birkaç katı yüksek olan maternal olarak toksik dozlarda, yavruların büyüklüğü ve ağırlıklarının azalması ve yavru hayvanın sağ kalımının azalması ile kanıtlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Kalsiyum Karbonat

Mikrokristalin selüloz PH 102

Krospovidon

Hidroksi Propil Selüloz SSL (HPC-SSL)

Magnezyum stearat

Kollicoat Protect

Opadry KB Low viscosity Orange 310A130010 (Makragol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Kaolin, FD&C Yellow #6/ sunset yellow FCF aluminum lake (gün batımı sarısı FCF) (E110), Titanyumdioksit, Kopolividon, Sodyumlauril sülfat)

Opadry KB Low viscosity White 310A180023 (Makragol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Titanyumdioksit, Kaolin, Kopolividon, Sodyumlauril sülfat)

Opadry KB Low Viscosity Red 310A150019 (Makragol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Kaolin, Karmin, Titanyumdioksit, Kopolividon, Sodyumlauril sülfat)

Talk

6.2. Geçimsizlik

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

14, 28 ve 90 film tablet içeren Al-Al blister ve karton kutu ambalajlarda sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel : (216) 633 60 00
Faks : (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

214/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ VE RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 20.02.2008

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

05.07.2017