

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASELİP® 20 mg / 75 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

|                       |                                                 |
|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Rosuvastatin kalsiyum | 20,83 mg (20 mg rosuvastatine eşdeğer miktarda) |
| Asetilsalisilik asit  | 75 mg                                           |

#### Yardımcı maddeler:

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Aspartam (E951)            | 35 mg      |
| Potasyum hidrojen karbonat | 1525,37 mg |
| Potasyum klorür            | 57 mg      |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Hiperkolesteroleminin tedavisi:

Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz olduğu durumlarda, diyetle ilave olarak, primer hiperkolesterolemili (heterozigot ailesel hiperkolesterolemi dahil Tip IIa) veya karma dislipidemili (Tip IIb) yetişkinlerde, kullanılır.

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

Çocuk ve adolesanlar için ürünün 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Kardiyovasküler olaylardan korunma:

Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, ilk kardiyovasküler olay (Bkz. Bölüm 5.1) riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda majör kardiyovasküler olaylardan korunmada kullanılır.

Serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylardan korunma:

Anti-trombotik olarak;

- Anstabil anjina pektorisinde standart tedavinin bir parçası olarak,
- Akut miyokard infarktüsünde standart tedavinin bir parçası olarak,
- Reinfarktüs profilaksisinde,
- Arteriyel kan damarları ile ilgili operasyon ve diğer girişimleri takiben [Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), koroner arter by-pass grefti (KABG)],
- Riskli hasta gruplarında geçici iskemik ataklar ve serebral infarktüsün önlenmesinde kullanılır.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

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

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

##### **Hiperkolesteroleminin tedavisi**

ASELİP'in tavsiye edilen başlangıç dozu 10/75 mg veya 10/100 mg'dır. Statine yeni başlayanlarda ve başka bir HMG KoA redüktaz inhibitöründen rosuvastatin tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen rosuvastatin 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 dozu ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle (Bkz. Bölüm 4.8), dozun, maksimum rosuvastatin dozu olan 40 mg'a çıkarılması sadece, 20 mg rosuvastatin içeren ASELİP 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 rosuvastatin dozu günde 20 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.1).

Kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini azaltma çalışmasında kullanılan asetilsalisilik asit dozu;

- Anstabil anjina pektorisinde standart tedavinin bir parçası olarak günde 1 kez 75-300 mg,
- Akut miyokard infarktüsünde standart tedavinin bir parçası olarak günde 1 kez 75-300 mg,
- Reinfarktüs profilaksisinde günde 1 kez 75-300 mg,
- Arteriyel kan damarları ile ilgili operasyon ve diğer girişimleri takiben [Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), koroner arter by-pass grefti (KABG)] günde 1 kez 75-300 mg, Riskli hasta gruplarında geçici iskemik ataklar ve serebral infarktüsün önlenmesinde günde 1 kez 75-300 mg,

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

Doktora veya dış hekimine danışılmadan 4 günden daha uzun süre ya da yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

İlacın yanlılıkla alınması ile ilgili olarak (Bkz. Bölüm 4.4).

**Uygulama şekli:**

ASELİP bir bardak suda eritilerek bekletilmeden içilmelidir.

ASELİP yemeklerden sonra alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

ASELİP, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde ise kontrendikedir.

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 mL/dak) başlangıç dozu olarak 5 mg rosuvastatin önerilir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 40 mg'lık rosuvastatin dozu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 5.2).

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, ASELİP'in tüm dozları kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3, 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

ASELİP, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde ise kontrendikedir.

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.

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

**Pediyatrik popülasyon:**

Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. Çocuk ve adolesanlar için ürünün 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

**Geriatrik popülasyon:**

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

## **Diğer**

### **İrk:**

Asya kökenli hastalarda ASELİP içeriğindeki rosuvastatin kaynaklı 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 rosuvastatin 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 ASELİP günlük dozu önerilmektedir.

### **Miyopatiye yatkınlığı olan hastalarda doz:**

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

### **Eş zamanlı tedavi**

Rosuvastatin çeşitli taşıyıcı proteinlerin (örneğin; OATP1B1 ve BCRP) bir substratıdır. ASELİP, 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, ASELİP tedavisinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir. Bu tıbbi ürünlerin ASELİP ile birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, ASELİP 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**

ASELİP, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatine, asetilsalisilik aside, diğer salisilatlarla ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü
- Akut gastrointestinal ülserler
- Gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda
- Kanama diyatezi (hemofili veya diğer hemorajik bozukluklar)
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dak)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği

- Şiddetli kalp yetmezliği
- Edinilmiş ve doğuştan kanama durumları olanlarda
- Heparin tedavisi gören hastalarda
- 15 mg/hafta veya daha yüksek asetilsalisilik asit dozlarında metotreksat ile kombine kullanım (Bkz. Bölüm 4.5)
- 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
- Miyopatisi olan hastalarda
- Eş zamanlı olarak sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir kombinasyonu kullanan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5)
- Eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda

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

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <60 mL/dak),
- Hipotiroidizm,
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi,
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi,
- Alkol bağımlılığı,
- Plazma düzeylerinin artabileceği durumlar,
- Asya kökenli hastalar,
- Fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat gibi) ile eşzamanlı kullanım (Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2)

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### **Asetilsalisilik asit**

- Analjeziklere/antiinflamatuvar ajanlara/antiromatizmallere karşı aşırı duyarlılık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında.
- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü ya da gastrointestinal kanama öyküsü varlığında.
- Hipoprotrombinemi, K vitamini eksikliği vb. gibi pıhtılaşma bozuklukları olan kişilerde.
- Antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi söz konusu olduğunda (Bkz. Bölüm 4.5).
- Asetilsalisilik asit böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği riskini artırabileceğinden, böbrek fonksiyonları ya da kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu (örn. renal vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hacim azalması, majör ameliyat, sepsis ya da majör hemorajik olaylar) olan hastalarda,

- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu varlığında.
- Metamizol ve ibuprofen ve naproksen gibi bazı NSAİİ ilaçlar, asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini azaltabilir. Asetilsalisilik asit tedavisi gören ve metamizol veya NSAİİ ilaç almayı planlayan hastalara doktorlarıyla konuşmaları tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Asetilsalisilik asit bronkospazm gelişimini, astım ataklarını ya da diğer aşırı duyarlık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Risk faktörleri arasında önceden var olan astım, saman nezlesi, nazal polipler ya da kronik solunum yolu hastalıkları yer alır. Aynı durum diğer maddelere karşı alerjik reaksiyon (deri reaksiyonları, kaşıntı, ürtiker gibi) sergileyen hastalar için de geçerlidir. Uygulama sonrasında trombosit agregasyonu üzerinde birkaç gün süreyle devam eden inhibitör etkisine bağlı olarak, asetilsalisilik asit, cerrahi müdahaleler (diş çekimi gibi küçük operasyonlar dahil) sırasında ya da sonrasında kanama eğiliminde artışa yol açabilir.

Düşük dozlarda, asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum, yatkınlığı olan kişilerde gut ataklarını tetikleyebilir.

Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda ve ergenlerde görülen, ateşli veya ateşsiz seyreden viral enfeksiyonlarda bir doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Bazı viral hastalıklarda, özellikle de influenza A, influenza B ve varisella enfeksiyonlarında, çok seyrek görülen ancak acil tıbbi müdahale gerektiren, yaşamı tehdit eder nitelikte bir hastalık olan Reye sendromu riski söz konusudur. Eş zamanlı olarak asetilsalisilik asit kullanıldığında bu risk artabilir; bununla birlikte herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu hastalıklarda gözlenen sürekli kusma Reye sendromunun bir işareti olabilir. Su çiçeği aşılmasından sonra 6 hafta süresince asetilsalisilik asit içeren ürünlerden kaçınılması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.5). Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 18 yaşından küçükler için kullanılması önerilmez. Şiddetli glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemoliz ya da hemolitik anemi ortaya çıkmasına neden olabilir. Hemoliz riskini artıran faktörler yüksek doz, ateş ya da akut enfeksiyondur.

Kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalıkların tedavisi için uzun süreli asetilsalisilik asit tedavisine başlamadan önce her bir hasta için bireysel yarar risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Yeterli olarak kontrol edilmemiş hipertansiyon hastaları dikkatlice izlenmelidir

Ağrı kesici ilaç kullanımı alışkanlık haline gelirse, böbrek yetmezliğine kadar varabilecek böbrek hasarı yaratabilir. Bu durum, özellikle de çok sayıda değişik ağrı kesici ürün kombinasyonu kullanılıyorsa artış gösterebilir.

## Rosuvastatin

### Renal etkiler

ASELİP'in yüksek dozları, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testi) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Proteinüri akut ya da ilerleyen renal hastalığın belirtisi değildir (Bkz.

Bölüm 4.8). Pazarlama sonrası kullanımda ciddi renal olayların raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır. 40 mg doz ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

#### İskelet kası üzerine etkileri

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile ezetimibin birlikte kullanımı sonucu çok nadir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir. Buna karşılık farmakodinamik bir etkileşim göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 4.5) ve bu iki ilacın birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda bildirilen rosuvastatin 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 ( $>5 \times \text{ULN}$ ) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin  $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$  olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

#### Tedaviden önce

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, ASELİP, 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, 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 kullanımı

Böyle hastalarda, ASELİP tedavisinin riski, sağlanacak faydaya göre değerlendirilmeli ve hasta klinik olarak izlenmelidir. Kreatinin kinaz düzeylerinin başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ( $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$ ) 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 ( $>5 \times \text{ULN}$ ) veya musküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise ( $\text{CK} \leq 5 \times \text{ULN}$  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 ASELİP 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.

Birkaç vakada statinlerin yeni miyastenia gravis veya oküler miyasteniye neden olduğu ya da önceden var olanı kötüleştirdiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Semptomların kötüleşmesi durumunda ASELİP kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında rekürrensler bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile eş zamanlı başka bir ilaç kullanan az sayıda hastalarda rosuvastatinin iskelet kası üzerine etkisinin arttığına ilişkin bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini, gemfibrozil dahil fibratik 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, ASELİP ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. Rosuvastatinin fibratlar (gemfibrozil ve fenofibrat gibi) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. Rosuvastatinin 40 mg dozunun bir fibratla (gemfibrozil ve fenofibrat gibi) birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

ASELİP, fusidik asit sistemik formülasyonları ile birlikte veya fusidik asit tedavisini durdurduktan sonraki 7 gün içinde birlikte uygulanmamalıdır. Sistemik fusidik asit kullanımının önemli olduğu durumlarda, statin tedavisi fusidik asit tedavisi boyunca kesilmelidir. Fusidik asit ve statin kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümler dahil) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Kas güçsüzlüğü, ağrı veya hassasiyet semptomları görürlerse, hastalara derhal tıbbi yardım almaları önerilmelidir. Statin tedavisi, son doz fusidik asitten 7 gün sonra tekrar uygulanabilir.

İstisnai durumlarda, uzatılmış sistemik fusidik asitin gerekli olduğu yerlerde, örn. ciddi enfeksiyonların tedavisinde, ASELİP ve fusidik asidin birlikte uygulanması ihtiyacı yalnızca vaka bazında ve yakın tıbbi gözetim altında değerlendirilmelidir.

ASELİP, 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.

#### Şiddetli Kutanöz Advers Reaksiyonlar

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere, hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar rosuvastatin tedavisi ile bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Reçete edilirken hastalara şiddetli cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları anlatılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, ASELİP derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Eğer hasta ASELİP kullanımı ile SJS veya DRESS gibi şiddetli bir reaksiyon geliştirmişse, bu hastada herhangi bir zaman ASELİP ile tedaviye tekrar başlanmamalıdır.

#### Karaciğer üzerine etkileri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi ASELİP, fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

ASELİP tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise ASELİP 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, ASELİP 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 İnhibitörleri

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 ASELİP ile lipid düzeylerinin düşürülmesindeki yarar hem de proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ASELİP tedavisine başlandığında ve ASELİP dozu yükseltirirken rosuvastatin plazma konsantrasyonlarındaki artış potansiyeli dikkate alınmalıdır. ASELİP’in belli proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması, ASELİP 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 rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, rosuvastatin 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 100 ila 125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L), VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliseritlerde artış, hipertansiyon) ulusal kılavuzlara göre klinik ve biyokimyasal açıdan izlenmelidir. Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) olan hastalarda, rosuvastatin tedavisi artan diyabet riski ile ilişkilidir.

JUPITER çalışmasında, diabetes mellitusun bildirilen toplam sıklığı genellikle açlık glukozu 100 ila 125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) olan hastalarda rosuvastatinde %2,8 ve plaseboda %2,3'dü.

#### 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 2 yıllık bir periyot 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 >10 x ULN CK yükselişi ve kas semptomları, yetişkinlerde yapılan klinik araştırma gözlemlerine kıyasla daha sık gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Myastenia gravis

Az sayıda vakada, statinlerin yeni myastenia gravis veya oküler myasteniyi indüklediği veya önceden var olan myastenia gravis veya oküler myasteniyi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Belirtilerin şiddetlenmesi durumunda ASELİP kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nöksler bildirilmiştir.

ASELİP aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

ASELİP her bir efervesan tablette 16 mmol (625,64 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

##### Asetilsalisilik asit

Kontrendike etkileşimler:

15mg/hafta ya da daha yüksek dozda metotreksat kullanımı:

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klerensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler; Bkz. Bölüm 4.3).

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar:

15 mg/hafta'dan daha düşük dozda kullanılan metotreksat:

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak NSAİİ ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler).

İbuprofen:

Deneyisel verilere dayanarak, ibuprofen birlikte uygulandığında düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini inhibe edebilir. Bir çalışmada, 81 mg'lık hızlı-salın gösteren asetilsalisilik asit dozundan 8 saat önce veya 30 dakika sonra 400 mg'lık tek dozluk ibuprofen uygulandığında, asetilsalisilik asidin tromboksan oluşumu veya trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi azalmıştır. Bununla birlikte, bu verilerin sınırlamaları ve klinik vakalarda ex vivo bulgulardan sonuç çıkarılmasına ilişkin belirsizlikler, ibuprofenin düzenli kullanımı konusunda hiçbir kesin sonucun çıkarılamayacağını ve ibuprofenin ara sıra kullanımından klinik olarak anlamlı hiçbir etkinin olası görülmediğini göstermektedir. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda ibuprofen tedavisi, asetilsalisilik asidin kardiyovasküler koruyucu özelliklerini sınırlayabilir.

Naproksen:

Klinik farmakodinamik veriler, naproksenin bir günden daha uzun süre eş zamanlı kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisini inhibe edebileceğini ve bu inhibisyonun, naproksen tedavisinin kesilmesinden sonraki birkaç güne kadar devam edebileceğini göstermektedir. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Metamizol:

Metamizol, birlikte alındığında asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon, kalbi korumak için düşük doz asetilsalisilik asit alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antikoagülanlar, trombotikler, trombosit agregasyonunun diğer inhibitörleri/hemostaz

Asetilsalisilik asit, trombolitik tedavi öncesinde alındığında kanama riskini artırabilir. Bu nedenle, tromboliz ile tedavi edilecek hastalar dış veya iç kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Antikoagülanlar için doz azaltılması gerekebilir.

Steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar ile birlikte yüksek dozda salisilat kullanımı:  
Sinerjik etkiye bağlı olarak ülser ve gastrointestinal kanama riskinde artış.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri (SSRI):  
Olası sinerjik etkiye bağlı olarak üst gastrointestinal kanama riskinde artış.

Digoksin:  
Renal atılımındaki azalmaya bağlı olarak, digoksinin plazma konsantrasyonu yükselebilir.

Antidiyabetikler, örneğin yüksek dozda insülin, sülfonilüreler  
Yüksek asetilsalisilik asit dozları, asetilsalisilik asidin hipoglisemik etkisi ve sülfonilüre grubu antidiyabetik tabletlerin (tolazamid, tolbutamid) plazma proteinine bağlanma yerinden uzaklaştırılması ile hipoglisemik etkiyi arttırabilir. Sonraki dozun azaltılması gerekebilir.

Diüretiklerin yüksek dozda asetilsalisilik asit kombinasyonu:  
Renal prostaglandin sentezinin azalmasına bağlı olarak glomeruler filtrasyon azalır.

Sistemik glukokortikoidler (Addison hastalığında replasman tedavisinde kullanılan hidrokortizon hariç):

Kortikosteroid tedavisi sırasında kandaki salisilat düzeyleri azalır ve kortikosteroidler ile salisilatların eliminasyonunun artması nedeniyle kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra salisilat doz aşımı riski ortaya çıkabilir. Eş zamanlı kullanımda gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE) yüksek dozlarda asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:  
Vazodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur. Ayrıca, antihipertansif etki azalır.

Valproik asit:  
Valproik asidi proteinlere bağlanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesine yol açabilir.

Alkol:  
Asetilsalisilik asidin ve alkolün aditif etkisine bağlı olarak gastrointestinal mukoza hasarında artış ve kanama süresinde uzama olabilir.

Benzbromaron, probenesid ya da sülfipirazon gibi ürikozürükler:  
Ürikozürüklerin etkisinde azalmaya (renal tübüler ürik asit eliminasyonunun kompetisyonu) yol açabilir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri:

Salisilatların neden olduğu asit-baz dengesindeki bozukluklar nedeniyle toksik etki riskinin artmasına neden olabilir.

Emilebilir antasitler:

Terapötik dozlarda, salisilat klirensinde artışa ve etkinliklerinde azalmaya neden olabilir.

Emilmeyen antasitler:

Asetilsalisilik asidin emiliminin engellenmesine ve bunun plazmadaki salisilik asitle ilişkisinin azalmasına neden olabilir.

İdrar asitleştiriciler (örn. C vitamini):

Böbrekler tarafından salisilat atılımının azalmasına neden olur.

Furosemid:

Salisilatlarla zehirlenmeye neden olabilir (ikincisinin daha küçük orantılı dozlarında bile), aynı zamanda furosemidin natriodiüretik etkisi azalabilir.

Spironolakton:

İkincisinin diüretik etkisinin azalmasına neden olabilir.

Metoklopramid:

Emilim oranlarının artmasına neden olur.

Varisella virüs aşılı:

Su çiçeği virüsü enfeksiyonu sırasında salisilatların kullanımını takiben Reye sendromu rapor edildiğinden, Varisella aşısından sonra 6 hafta süreyle salisilat kullanımından kaçınılmalıdır, (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır. Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer/ böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

## Rosuvastatin

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. ASELİP'in 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:

Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin eğri altı alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 1). ASELİP eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Eş zamanlı uygulamada siklosporinin plazma konsantrasyonunda 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. ASELİP ve bazı proteaz inhibitörü kombinasyonlarının birlikte kullanılması, ASELİP 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:

Rosuvastatin 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.

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

#### Ezetimib:

Hiperkolesterolemik hastalarda 10 mg rosuvastatin ve 10 mg ezetimib kullanıldığında rosuvastatinin EAA değeri 1,2 kat artmıştır (Tablo 1). Rosuvastatin ve ezetimib arasında advers etki açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Antiasitler:

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

#### Eritromisin:

Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA(0-t) değerinde %20, C<sub>maks</sub> değerinde ise %30 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisinin barsak motilitesini arttırmasına bağlı olabilir.

#### Tikagrelor:

Tikagrelor rosuvastatinin böbrekten atılımını artırabilir ve rosuvastatin birikim riskini artırır. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, bazı olgularda, tikagrelor ve rosuvastatinin birlikte kullanımı böbrek fonksiyonunda azalma, CPK düzeyinde artış ve rabdomiyolize yol açmıştır.

#### 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): rosuvastatine maruziyeti artırdığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanılması gerektiğinde, ASELİP dozları ayarlanmalıdır. Maruziyette (EAA) beklenen artış yaklaşık 2 kat veya daha fazlaysa tedaviye günde tek doz 5 mg rosuvastatin ile başlanmalıdır. Rosuvastatin için günlük maksimum doz, beklenen rosuvastatin maruziyeti, etkileşim görülen tıbbi ürünler kullanılmadığında günde 40 mg rosuvastatin dozu maruziyetini aşmayacak şekilde ayarlanmalıdır; örneğin gemfibrozil ile 20 mg'lık rosuvastatin dozu (1,9 kat artış) ve ritonavir/atazanavir kombinasyonu ile 10 mg'lık rosuvastatin dozu (3,1 kat artış).

Eğer tıbbi ürünün rosuvastatin EAA 2 katından az yükselttiği gözlemlenirse, başlangıç dozu azaltılmak zorunda değildir ancak rosuvastatin dozu 20 mg'ı geçecek şekilde yükseltirsek dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 1: Yayımlanmış 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* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| <b>Rosuvastatinin EAA değerinde 2 kat veya 2 kattan fazla artış</b>                                             |                         |                                          |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) OD, 15 gün boyunca günde bir defa | 10 mg, tek doz          | 7,4 kat ↑                                |
| Siklosporin 75 mg BID ila 200 mg BID, 6 ay                                                                      | 10 mg OD, 10 gün        | 7,1 kat ↑                                |
| Darolutamid 600 mg BID, 5 gün                                                                                   | 5 mg, tek doz           | 5,2 kat ↑                                |
| Regorafenib 160 mg, OD, 14 gün                                                                                  | 5 mg, tek doz           | 3,8 kat ↑                                |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 gün                                                                    | 10 mg, tek doz          | 3,1 kat ↑                                |
| Velpatasvir 100 mg OD                                                                                           | 10 mg, tek doz          | 2,7 kat ↑                                |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 gün                         | 5 mg, tek doz           | 2,6 kat ↑                                |
| Teriflunomid                                                                                                    | Mevcut değil            | 2,5 kat ↑                                |
| Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 gün                                                                   | 10 mg, tek doz          | 2,3 kat ↑                                |
| Glekaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 gün                                                               | 5 mg OD, 7 gün          | 2,2 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 ↑                                |
| Capmatinib 400mg BID                                                                                            | 10 mg, tek doz          | 2,1 kat ↑                                |
| Klopidogrel 300 mg yükleme, takiben 24 saatte, 75 mg                                                            | 20 mg, tek doz          | 2 kat ↑                                  |
| Fostamatnib 100 mg, günde iki kez                                                                               | 20 mg, tek doz          | 2 kat ↑                                  |
| Febukstat 120 mg OD                                                                                             | 10 mg, tek doz          | 1,9 kat ↑                                |

|                                                       |                         |                                          |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 gün                         | 80 mg, tek doz          | 1,9 kat ↑                                |
| <b>Rosuvastatinin EAA değerinde 2 kattan az artış</b> |                         |                                          |
| Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi                | Rosuvastatin doz rejimi | Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik* |
| 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 ↑**                              |
| <b>Rosuvastatinin EAA değerinde azalma</b>            |                         |                                          |
| Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi                | Rosuvastatin doz rejimi | Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik* |
| Eritromisin 500 mg QID, 7 gün                         | 80 mg, tek doz          | %20 ↓                                    |
| Baikalın 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.

EAA= eğri altındaki alan OD = günde bir kez; BID = günde iki kez; TID = günde üç kez; QID = günde dört kez

Aşağıdaki tıbbi ürünün/ kombinasyonlarının, rosuvastatin ile eş zamanlı uygulanmasının EAA oranı üzerinde klinik olarak belirgin bir etkisi yoktur:

Aleglitazar 0,3 mg 7 gün dozlama; Fenofibrat 67 mg 7 gün günde üç kez dozlama; Flukonazol 200 mg 11 gün günde bir kez dozlama; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 gün günde iki kez dozlama; Ketokonazol 200 mg 7 gün günde iki kez dozlama; Rifampin 450 mg 7 gün günde bir kez dozlama; Silimarin 140 mg 5 gün günde üç kez dozlama.

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 ASELİP tedavisine başlandığında veya ASELİP dozu yükseltilirken 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):

Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrel'in 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:

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. Rabdomiyoliz dahil miyopati riski, sistemik fusidik asit ve statinlerin eşzamanlı kullanımı ile artabilir. Bu etkileşimin mekanizması (ister farmakodinamik, ister farmakokinetik olsun ya da her ikisi) henüz bilinmemektedir. Bu kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümler dahil) rapor edilmiştir.

Sistemik fusidik asit ile tedavi gerekiyorsa, fusidik asit tedavisi süresince ASELİP tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

## **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)**

ASELİP kullanan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa tedavi acilen sonlandırılmalıdır. Asetilsalisilik asit çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda açıkça zorunlu olmadığı müddetçe kullanılmamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

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

ASELİP gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, ASELİP tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişimi istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar erken gebelik döneminde prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasının düşük ve malformasyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır.

Eldeki veriler asetilsalisilik asit alımı ile düşük riskinin arttığına dair ilişkiyi destekler nitelikte değildir. Malformasyona yönelik epidemiyolojik çalışma verileri tutarlı olmamakla birlikte, artan gastroşizis riski göz ardı edilmemelidir.

Yaklaşık 14.800 anne ve çocuğunda yapılan prospektif çalışmada erken gebelikte (1. - 4. Ay arası) kullanımına ilişkin malformasyon oranında artış ile ilişkisi bulunmamıştır.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

*Düşük dozlar (günde 100 mg'a kadar (100 mg da dahil olacak şekilde)):*

Klinik çalışmalar, özel izleme gerektiren kısıtlı obstetrik kullanım için günde 100 mg'a kadar olan dozların güvenli görüldüğünü göstermektedir.

*Günde 100 mg'ın üzerindeki ve günde 500 mg'a kadar olan dozlar:*

Günde 100 mg'ın üzerindeki ve günde 500 mg'a kadar olan dozların kullanımıyla ilgili yeterli klinik deneyim yoktur. Bu nedenle, aşağıdaki öneriler günde 500 mg ve üzeri dozlar için ve bu doz aralığı için de geçerlidir.

*500 mg/gün ve üzeri dozlar:*

Gebeliğin 20. haftasından itibaren asetilsalisilik asit kullanımı ölümcül böbrek fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan oligohidramnios neden olabilir. Bu durum tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle düzelir. Ayrıca ikinci trimesterde tedaviyi takiben duktus arteriosusun kapanması rapor edilmiştir ve bunların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanıldığında, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Böbrek yetmezliği

Gebeliğin sonunda prostaglandin sentezi inhibitörleri anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Düşük dozlarda trombosit agregasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak kanama süresinin uzamasına neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece, hamilelik döneminin uzamasına neden olabilir

Asetilsalisilik asit plasentayı geçer ve insanlarda herhangi bir teratojen vakası tanımlanmamış olmasına rağmen olası bir teratojen olarak kabul edilmiştir.

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

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

### **Laktasyon dönemi**

ASELİP laktasyon döneminde kontrendikedir.

Salisilatlar ve metabolitleri düşük miktarlarda anne sütüne geçer. Günde 650 mg asetilsalisilik asit alan annelerin emziren bebeklerinde zehirlenme vakaları rapor edilmiştir.

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

#### **Üreme yeteneđi/Fertilite**

Hayvan çalışmalarında, rosuvastatinin üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3). Mevcut sınırlı yayınlanmış verilere dayanarak, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, asetilsalisilik asidin fertilite üzerinde tutarlı bir zararlı etkisi olmadığını göstermiştir ve hayvan çalışmalarından elde edilen kesin bir kanıt bulunmamaktadır

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ASELİP'in araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, ASELİP'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**

Asetilsalisilik asit

Güvenlilik profilinin özeti:

Listelenen advers ilaç reaksiyonları, tüm asetilsalisilik asit formülasyonlarını/yitiliklerini içeren spontan pazarlama sonrası raporlara ve çalışma ilacı olarak asetilsalisilik asit ile yapılan klinik çalışmalara dayanmaktadır. Sıklık hesaplaması yalnızca ARRIVE çalışmasının asetilsalisilik asit kolundan elde edilen verilere dayanmaktadır.

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

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

**Tablo 1: ARRIVE\* çalışmasında veya kardiyovasküler endikasyonlar için asetilsalilik asit ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları**

| <b>Sistem organ sınıfı</b>                                    | <b>Yaygın</b>                                                                                     | <b>Yaygın olmayan</b>                                                | <b>Seyrek</b>                       | <b>Bilinmiyor</b>                                      |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>                       |                                                                                                   | Demir eksikliği anemisi <sup>a</sup>                                 | Hemorajik anemi                     | Hemoliz <sup>b</sup> ,<br>Hemolitik anemi <sup>b</sup> |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>                        |                                                                                                   | Aşırı duyarlılık, ilaç aşırı duyarlılığı, alerjik ödem ve anjiyoödem | Anafilaktik reaksiyon               | Anafilaktik şok                                        |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>                             | Baş dönmesi                                                                                       | Beyin ve kafa içi kanama                                             |                                     |                                                        |
| <b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>                         | Kulak çınlaması                                                                                   |                                                                      |                                     |                                                        |
| <b>Kardiyak hastalıklar</b>                                   |                                                                                                   |                                                                      |                                     | Kardiyorespiratuar distres <sup>d</sup>                |
| <b>Vasküler hastalıklar</b>                                   |                                                                                                   | Hematom                                                              | Kanama, kas kanaması                | Prosedürel kanama                                      |
| <b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b> | Epistaksis, rinit                                                                                 | Burun tıkanıklığı                                                    |                                     | Asetilsalilik asitle alevlenen solunum hastalığı       |
| <b>Gastrointestinal hastalıklar</b>                           | Dispepsi, gastrointestinal ve karın ağrısı, gastrointestinal inflamasyon, gastrointestinal kanama | Diş eti kanaması, gastrointestinal erozyon ve ülser                  | Gastrointestinal ülser perforasyonu | Bağırsak diyafram rahatsızlığı                         |
| <b>Hepato-bilier hastalıklar</b>                              |                                                                                                   | Karaciğer bozukluğu                                                  | Karaciğer enzimlerinde artış        |                                                        |

|                                                            |                            |         |                                                                                |  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>                 | Döküntü, kaşıntı           | Ürtiker |                                                                                |  |
| <b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>                   | Ürogenital sistem kanaması |         | Böbrek işlevlerinde bozulma <sup>e</sup> , akut böbrek yetmezliği <sup>e</sup> |  |
| <b>Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar</b> | bkz. Bölüm 4.9             |         |                                                                                |  |

\* ARRIVE, asetilsalisilik asit 100 mg kolunda 6.270 denek ve plasebo kolunda 6.276 denekle yapılan Bayer sponsorluğundaki bir klinik çalışmadır. Asetilsalisilik asit maruziyetinin ortalama 0 ila 7 yıl aralığında olmak üzere 5 yıldır.

<sup>a</sup> Kanama bağlamında

<sup>b</sup> Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinin ciddi formları bağlamında

<sup>c</sup> Asetilsalisilik asit ve plasebo ile aynı sıklıkta, <%0,1 oranında yaşamı tehdit eden/ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

<sup>d</sup> Şiddetli alerjik reaksiyonlar bağlamında

<sup>e</sup> Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu veya kardiyovasküler dolaşım bozukluğu olan hastalarda

#### Rosuvastatin

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

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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

#### Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni

#### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

#### Endokrin hastalıkları

Yaygın: Diyabetes mellitus<sup>1</sup>

#### 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), Myastenia gravis

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Oküler myasteni

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Öksürük, dispne

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Diyare

**Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pirürit, döküntü ve ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç etkileşimi (DRESS)

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Miyopati (miyozit dahil), rabdomiyoliz, lupus benzeri sendrom, kas yırtılması

Çok seyrek: Artralji

Bilinmiyor: Bazen ruptür komplikasyonlu tendon bozuklukları, immün 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 hastalıkları**

Yaygın: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

<sup>1</sup> Sıklık risk faktörlerinin (açlık kan glukozu  $\geq 100$  mg/dL (5,6 mmol/L), VKİ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, trigliserit artışı, hipertansiyon öyküsü). Jüpiter çalışmasında çoğunlukla açlık kan şekeri 100-125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) olan hastalarda gözlemlenmiştir.

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, 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.

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 (miyozit dahil) ve nadiren, akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir.

Rosuvastatin kullanan hastalarda doza bağlı olarak CK düzeylerinde artış gözlenmiştir; bu durum vakaların çoğunda hafif, semptomsuz ve geçici olmuştur. Eğer CK düzeyleri yükselirse ( $>5 \times \text{ULN}$ ), tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### 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.

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

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### Asetilsalisilik asit

Yaşlı hastalarda ve özellikle bebeklerde zehirlenme görülmesi daha muhtemeldir (bunlarda terapötik doz aşımı veya kazara intoksikasyon ölümcül olabilir).

Salisilat toksisitesi (2 gün süreyle  $>100 \text{ mg/kg/günlük}$  doz toksisite oluşturabilir) kronik, terapötik olarak kazanılmış intoksikasyondan ve çocukların ilacı kazara yutması ya da rastlantısal intoksikasyonlar da dahil olmak üzere potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek akut intoksikasyonlardan (doz aşımı) kaynaklanabilir.

### Kronik salisilat zehirlenmesi

Belirti ve semptomların özgül olmaması nedeniyle kronik salisilat zehirlenmesi sinsi seyredebilir. Hafif kronik salisilat toksisitesi ya da salisilizm genel olarak yalnızca yüksek dozların tekrarlayan kullanımlarından sonra oluşur. Semptomları; baş dönmesi, vertigo, kulak çınlaması, sağırılık, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyondur; bunlar dozun düşürülmesiyle kontrol edilebilir. Kulak çınlaması, 150 ila 300 mikrogram/mL düzeyindeki plazma konsantrasyonlarında oluşabilir. Daha ciddi advers olaylar 300 mikrogram/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlarda gözlenir.

Küçük çocuklarda ve yaşlılarda, kulak çınlaması, işitme kaybı gibi belirtiler olmadan da salisilat zehirlenmesi meydana gelebilir.

### Akut salisilat zehirlenmesi

Akut intoksikasyonun temel özelliği asit-baz dengesinde yaşa ve intoksikasyonun şiddetine göre değişebilecek şiddetli bozulmadır. Çocuklardaki en yaygın görünüm metabolik asidozudur. Zehirlenmenin şiddeti tek başına plazma konsantrasyonlarından kestirilemez. Asetilsalisilik asidin emilimi gastrik boşalmanın azalmasına, midede konjesyon oluşumuna bağlı olarak ya da enterik (gastro resistant) preparatların alımı sonucu gecikebilir. Asetilsalisilik asit intoksikasyonunun

yönetimi, durumun düzeyi, evresi ve klinik semptomları göz önünde bulundurularak ve standart zehirlenme yönetimi tekniklerine uygun olarak belirlenir. Öncelikli olarak yapılması gerekenler ilacın atılımının hızlandırılması ile elektrolit ve asit-baz metabolizmasının düzeltilmesi olmalıdır.

Salisilat zehirlenmesinin karmaşık patofizyolojik etkilerine bağlı olarak belirti ve semptomlar/tetkiklere ilişkin bulgular aşağıdakileri kapsayabilir:

| <b>Belirti ve semptomlar</b>                                                                            | <b>Tetkiklere ilişkin bulgular</b>                                             | <b>Terapötik önlemler</b>                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON</b>                                                             |                                                                                | Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez                                 |
| Taşipne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz                                                           | Alkalemi, alkalüri                                                             | Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması                                                               |
| Diyaforez                                                                                               |                                                                                |                                                                                                        |
| Bulantı, kusma                                                                                          |                                                                                |                                                                                                        |
| <b>ORTA VE ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON</b>                                                                   |                                                                                | Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez, şiddetli olgularda hemodiyaliz |
| Kompansatuvar metabolik asidozun eşlik ettiği solunumsal alkaloz                                        | Asidemi, asidüri                                                               | Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması                                                               |
| Hiperpireksi                                                                                            |                                                                                | Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması                                                               |
| Solunumsal: hiperventilasyon, nonkardiyojenik pulmoner ödemden solunum durması, asfiksiye kadar değişir |                                                                                |                                                                                                        |
| Kardiyovasküler: disaritmiler, hipotansiyondan kardiyovasküler areste kadar değişir                     | Kan basıncında, EKG’de değişiklikler gibi                                      |                                                                                                        |
| Sıvı ve elektrolit kaybı; dehidratasyon, oligüri ile böbrek yetmezliği                                  | Hipokalemi, hipernatremi, hiponatremi, böbrek fonksiyonunda değişiklikler gibi | Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması                                                               |
| Glukoz metabolizmasında bozulma, ketoz                                                                  | Hiperglisemi, hipoglisemi (özellikle çocuklarda)<br>Keton düzeylerinde artış   |                                                                                                        |
| Kulak çınlaması, sağırılık                                                                              |                                                                                |                                                                                                        |

|                                                                                                                                            |                                       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Gastrointestinal kanama                                                                                                                    |                                       |  |
| Hematolojik: trombosit inhibisyonundan koagülopatiye kadar değişir                                                                         | Örnek; PT’de uzama, hipoprotrombinemi |  |
| Nörolojik: letarji, konfüzyondan koma ve nöbetlere uzanan bir aralıkta klinik görünümlele seyreden toksik ensefalopati ve MSS baskılanması |                                       |  |

### Rosuvastatin

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler Sistem, Kombine Lipid Modifiye Edici İlaçların Diğer İlaçlarla Kombinasyonları

ATC Kodu: C10BX05

### Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile asidik steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar grubuna aittir.

Asetilsalisilik asit, trombositlerde tromboksan A2 sentezini engelleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Tarif edilen etki mekanizması, siklo-oksijenazın (COX-1) geri dönüşümsüz inhibisyonunu ve dolayısıyla prostanooidlerin inhibisyonunu içerir: prostaglandin E2, prostaglandin I2 ve tromboksan A2. Siklo-oksijenaz üzerindeki bu geri dönüşümsüz inhibitör etki, bu enzimi yeniden sentezleyemediklerinden özellikle trombositlerde belirgindir. Asetilsalisilik asidin ayrıca trombositler üzerinde başka inhibitör etkileri olduğu da düşünülmektedir. Bu nedenle çeşitli kardiyovasküler endikasyonlar için günlük 75 ila 300 mg arasındaki dozlarda kullanılır.

Asetilsalisilik asit, genellikle 0,3 ila 1,0 g arasında değişen daha yüksek oral dozlarda, ağrıyı hafifletmek için ve ayrıca soğuk algınlığı veya grip gibi hafif ateşli durumlarda, ateşin düşürülmesi ve artralji, miyaljinin hafifletmesi ve romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda kullanılır.

## Rosuvastatin

Etki mekanizması:

Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonata dönüşmesini sağlayan hız-kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktazın, selektif ve kompetitif bir inhibitörüdür. Rosuvastatinin temel olarak etki gösterdiği yer, kolesterolün düşürülmesinde hedef organ olan karaciğerdir.

Rosuvastatin, 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:

Rosuvastatin, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL-kolesterolü yükseltir. Rosuvastatin ayrıca, ApoB, nonHDL-K, VLDL-K, VLDL ve TG'leri düşürür, ApoA-I'yi yükseltir (Bkz. Tablo 2). Rosuvastatin, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/ HDL-K, nonHDL-K/HDL-K ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.

**Tablo 2:** Primer hiperkolesterolemi (tip Ila ve I Ib) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değişiklik)

| Doz     | N  | LDL-K | Total-K | HDL-K | TG  | NonHDL-K | ApoB | ApoA-I |
|---------|----|-------|---------|-------|-----|----------|------|--------|
| Plasebo | 13 | -7    | -5      | 3     | -3  | -7       | -3   | 0      |
| 5       | 17 | -45   | -33     | 13    | -35 | -44      | -38  | 4      |
| 10      | 17 | -52   | -36     | 14    | -10 | -48      | -42  | 4      |
| 20      | 17 | -55   | -40     | 8     | -23 | -51      | -46  | 5      |
| 40      | 18 | -63   | -46     | 10    | -28 | -60      | -54  | 0      |

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Rosuvastatin, 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 Ila ve tip I Ib 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) (<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 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.).

METEOR adı verilen çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, ortalama LDL-K değeri 154.5 mg/dL (4 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 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 başlangıça 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 17802 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.

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).

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, 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 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 (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). 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 rosuvastatindir. Yaşları 6 ila 9

olan hastalar (n=64) günde bir kez 10 mg'lık maksimum doza titre edilmiş 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 (6,1 mmol/L), 24. Ay: 133 mg/dL (3,4 mmol/L)), -%45 (Başlangıç: 234 mg/dL (6,1 mmol/L), 24. Ay: 124 mg/dL (3,2 mmol/L)) ve -%35 olmuştur (Başlangıç: 241 mg/dL (6,2 mmol/L), 24. Ay: 153 mg/dL (4 mmol/L)).

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).

Rosuvastatin randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, çaprazlamalı bir çalışmada günde bir defa uygulanan 20 mg'nin plasebo ile karşılaştırılmasıyla homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen 14 çocuk ve ergende (6 ila 17 yaş arası) araştırılmıştır. Çalışmada hastalara 10 mg rosuvastatinin uygulandığı 4 haftalık bir aktif diyet giriş fazı, öncesinde veya sonrasında 6 haftalık plasebo uygulamasıyla 6 hafta 20 mg rosuvastatinin uygulandığı bir çaprazlama fazı ve tüm hastaların 20 mg rosuvastatin aldığı 12 haftalık bir idame fazı yer almıştır. Çalışmaya girdikleri sırada ezetimib veya aferez tedavisi görmekte olan hastalar tüm çalışma boyunca bu tedavilerine devam etmiştir.

20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedaviyi takiben LDL-K'da plaseboya kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ( $p=0,005$ ) bir azalma (%22,3, 85,4 mg/dL veya 2,2 mmol/L) gözlenmiştir. Total-K (%20,1,  $p=0,003$ ), nonHDL kolesterol (%22,9,  $p=0,003$ ) ve ApoB'de (%17,1,  $p=0,024$ ) istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar gözlenmiştir. 20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedaviyi takiben TG, LDL-K/HDL-K, Total-K/HDL-K, nonHDL kolesterol/HDL-K ve ApoB/ApoA-1'de de plaseboya kıyasla azalmalar görülmüştür. Plaseboyla yapılan 6 haftalık uygulamanın ardından 20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedavi ile LDL-K'da gözlenen azalma 12 haftalık devam eden tedavi sırasında korunmuştur. Bir hastada, yukarı titrasyondan sonra 40 mg ile 6 haftalık tedavinin ardından LDL-K (%8), Total-K (%6,7) ve non-HDL-K'de (%7,4) daha fazla azalma oldu.

Bu hastaların 9'unda 90 haftaya kadar 20 mg rosuvastatin ile uzatılmış açık etiketli tedavi sırasında, LDL-K düşüşü -%12,1 ila -%21,3 aralığında korunmuştur.

Açık etiketli zorunlu titrasyon çalışmasına katılmış olan homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen ve değerlendirilebilir durumda olan 7 çocuk ve ergende (8 ila 17 yaş arası) (yukarıya

bakınız) 20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedaviyi takiben LDL-K (%21), Toplam-K (%19,2) ve nonHDL kolesterolde (%21) başlangıca göre gözlenen azalma yüzdesinin homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen çocuk ve ergenler üzerinde gerçekleştirilmiş olan yukarıda bahsedilen çalışmada gözlenenle tutarlı olduğu görülmüştür.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Genel Özellikler:

### Emilim:

Asetilsalisilik asit

Oral uygulamayı takiben asetilsalisilik asit gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen absorbe olur. Asetil salisilik asit 100 mg tabletler için, açlık koşullarında uygulandığında  $C_{maks}$  değerine asetilsalisilik asit için yaklaşık 30 dakika sonra ve salisilik asit için 1,5 saat sonra ulaşılır. Yiyeceklerle birlikte alım benzer  $C_{maks}$  ve EAA değerlerine yol açar, ancak asetilsalisilik asit tabletler yiyecek ile birlikte alındığında  $C_{maks}$  değerine kadar geçen süre ortalama 2,7 kat uzar. Bununla birlikte, asetilsalisilik aside toplam plazma maruziyeti ile bunun trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi arasındaki mekanik ilişki nedeniyle, asetilsalisilik asidin emilim oranındaki farkın, düşük dozda asetilsalisilik asit ile kronik tedavi için trombosit agregasyonunun yeterli inhibisyonunu sağlamak için anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Rosuvastatin

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

### Dağılım:

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit ve salisilik asit, plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır ve hızla tüm vücuda dağılır. Salisilik asit anne sütüne ve plasentaya geçer.

İnsan plazmasındaki protein bağlanması, konsantrasyona bağlıdır. %66 ile %98 aralığındaki oranda (salisilik asit) bildirilmiştir.

Yüksek dozda kullanımından sonra, serebrospinal sıvıda ve sinoviyal sıvıda asetilsalisilik asit tespit edilmiştir.

Rosuvastatin

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

### Biyotransformasyon:

Asetilsalisilik asit

Ana ilaç asetilsalisilik asit, emilim sırasında ve sonrasında, ana metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Asetisalisilik asidin asetil grubu, intestinal mukozadan geçerken bile hidrolitik olarak ayrışmaya başlar ama bu işlem esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Metabolitleri salisilürik asit,

salisil fenolik glukuronid, salisilasil glukuronid, gentisik asit ve gentisürük asittir.

#### Rosuvastatin

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

#### Eliminasyon:

##### Asetilsalisilik asit

Salisilik asidin metabolizması karaciğer enzimi kapasitesi ile sınırlı olduğundan eliminasyon kinetiği doza bağlıdır. Eliminasyon yarı ömrü, bu nedenle, düşük dozlar sonrasında 2 – 3 saat arasında değişir ve yüksek dozlar sonrasında yaklaşık 15 saate çıkar.

Salisilik asit ve metabolitleri, esas olarak böbrek yoluyla atılır.

#### Rosuvastatin

Rosuvastatinin yaklaşık %90'ı değişmemiş ilaç olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık %5'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz. 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/Doğrusal olmayan durum:

##### Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asidin mevcut farmakokinetik verileri 100 mg ila 500 mg doz aralığında, doz oransallığı açısından klinik bir anlamlı sapma göstermez.

#### Rosuvastatin

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Rosuvastatin

#### Yaş ve cinsiyet:

Yaş ve cinsiyetin rosuvastatinin farmakokinetiği üzerine klinik açıdan yetişkinlerde bir etkisi

yoktur. Rosuvastatinin heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar ve ergenlerdeki farmakokinetiği, dislipidemi olan yetişkin gönüllülerdekine benzerdir (bakınız aşağıdaki “pediyatrik popülasyon”).

#### Irk :

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 13 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 ( $K_{rKL} < 30$  mL/dak) rosuvastatin plazma konsantrasyonu sağlıklı gönüllülere göre 3 kat, N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonu ise 9 kat artmıştır. Hemodiyalize giren hastalarda rosuvastatinin sabit durum plazma konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık %50 daha fazladır.

#### Karaciğer yetmezliği:

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 iki 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 yapılır. 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 güvenlik verileri

#### Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asidin prelinik emniyet profili iyi bilinmektedir.

#### Akut toksisite

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde ve çocuklarda 4 gram üzerinde asetilsalisilik asit dozlarının akut alımı ölümcül olabilir. 300-500 mcg/mL'lik salisilik asit plazma konsantrasyonları, toksik semptomlara yol açabilir ve 400-500 mcg/mL'lik konsantrasyonlar koma ve ölümcül durumlara yol açabilir.

#### Kronik toksisite

Asetilsalisilik asit ve ana metaboliti salisilik asitin, mukoza zarları üzerinde topikal tahriş edici etkisi bulunmaktadır.

kl

Gastrointestinal sistemde ülser olması durumunda, perfüzyon eğiliminin artması kanama riski oluşturur.

Hayvan çalışmalarında salisilatlar yüksek dozlarda böbrek hasarına neden olmuş ancak başka bir organik lezyon gözlenmemiştir.

#### Mutajenisite-Karsinojenisite

Asetilsalisilik asit, *in-vitro* ve *in-vivo* koşullarda mutajenite açısından kapsamlı bir biçimde araştırılmıştır; mutajenik potansiyele ilişkin anlamlı bir bulgu elde edilmemiştir. Aynı durum karsinojenite çalışmaları için de geçerlidir.

#### Üreme toksisitesi

Hayvan çalışmalarında ve farklı türlerde, salisilatlar teratojenik etki sergilemiştir. Prenatal maruziyet sonrasında, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve öğrenme becerisinde azalma tanımlanmıştır.

#### Rosuvastatin

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

gözenmiştir. 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 ÖZELLİKLER**

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

Potasyum hidrojen karbonat  
Sitrik asit anhidr  
Malik asit  
PVPK-30  
PEG 6000  
Potasyum klorür  
Sukraloz  
Aspartam (E951)  
Kayısı aroması  
Portakal aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

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

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

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Esenler/İSTANBUL  
Tel: 0850 201 23 23  
Fax: 0212 481 61 11  
E-posta: info@celtisilac.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

241/12

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 22.03.2018

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**