

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSUPİRİN® 10 mg/100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rosuvastatin kalsiyum	10,42 mg (20 mg rosuvastatin'e eşdeğer miktarda)
Asetilsalisilik asit	100 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	116,08 mg
--	-----------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz renkli toz karışımı ve beyaz renkli enterik kaplı tablet şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROSUPİRİN 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 (Tip IIa dahil heterozigot ailesel hiperkolesterolemi) 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 hiperkolesterolemide kullanılır.

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

Kardiyovasküler olaylardan korunma:

Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, kardiyovasküler olay 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:

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

Hiperkolesteroleminin tedavisi

ROSUPİRİN'in tavsiye edilen başlangıç dozu 10/75 mg veya 10/100 mg'dır. Başlangıç dozu seçiminde, hastaların bireysel kolesterol düzeyleri, advers reaksiyonlar için olası riskin yanı sıra ilerdeki kardiyovasküler risk dikkate alınmalıdır (aşağıya bakınız). Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Daha düşük dozlara kıyasla ROSUPİRİN içeriğindeki rosuvastatinin 40 mg dozu ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle, dozun, maksimum rosuvastatin dozu olan 40 mg'a çıkarılması sadece, 20 mg rosuvastatin içeren ROSUPİRİN ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ağır hiperkolesterolemili hastalarda (özellikle homozigot, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili, ailesel kombine 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 şekli:

ROSUPİRİN oral kullanım içindir. Kapsüller bir miktar suyla birlikte (örneğin bir bardak su), tercihen yemeklerden önce bir bütün olarak yutulmalıdır.

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

Hafif ve orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 mL/dak) başlangıç dozunun rosuvastatin dozu 5 mg olacak şekilde ayarlanması önerilir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 40 mg rosuvastatin dozu kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, ROSUPİRİN'in bütün dozları kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda ROSUPİRİN içeriğindeki 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.

ROSUPİRİN, 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 yaşın üzerindeki hastalarda başlangıç dozunun rosuvastatin dozu 5 mg olacak şekilde ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4). Yaşa göre başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diğer**İrk:**

Asya kökenli hastalarda ROSUPİRİN içeriğindeki rosuvastatinin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Asya kökenli hastalarda başlangıç dozunun rosuvastatin dozu 5 mg olacak şekilde ayarlanması önerilir. 40 mg rosuvastatin dozu, bu hastalarda 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 ROSUPİRİN günlük dozu önerilmektedir.

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalar:

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda başlangıç dozu olarak 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. ROSUPİRİN, 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, ROSUPİRİN tedavisinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir. Bu tıbbi ürünlerin ROSUPİRİN ile birlikte kullanılmasından kaçınılmadığı durumlarda, ROSUPİRİN 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

ROSUPİRİN, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatine, asetilsalisilik aside, diğer salisilatlarla veya ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroid antiinflatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında
- Akut gastrointestinal ülserler
- Kanama diyatezi (hemofili veya diğer hemorajik bozukluklar)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli kardiyak yetmezlik
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım
- Gebeliğin son trimesteri (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Serum transaminaz düzeylerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz düzeyinde normal seviyenin üst sınırının 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk)
- Miyopatisi olan hastalarda
- Eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda
- Eş zamanlı olarak sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir kombinasyonu kullanan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5),
- 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 ve fenofibrat gibi) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi,
- Alkol bağımlılığı,
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek 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 duyarlık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında.
- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü ya da gastrointestinal kanama öyküsü varlığında.
- Antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi söz konusu olduğunda (Bkz. Bölüm 4.5).
- Renal fonksiyonun ya da kardiyovasküler dolaşımın bozulmuş olduğu hastalarda (örn, renal vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hacim depleasyonu, majör cerrahi, sepsis ya da majör hemorajik olaylar); keza asetilsalisilik asit, böbrek yetmezliği ve akut renal yetmezlik riskini daha da artırabilir.
- Şiddetli glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemolizi veya hemolitik anemiyi indükleyebilir. Hemoliz riskini artıran faktörler yüksek doz, ateş ve akut enfeksiyonlardır.
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu varlığında.
- İbuprofen, asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini etkiler. Asetilsalisilik asit kullanıp, ağrı için de ibuprofen alan hastalar doktorlarına danışmalıdır (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 danışılmadan kullanılmamalıdır. Bazı viral hastalıklarda, özellikle de influenza A, influenza B ve varisella enfeksiyonlarında, çok seyrek görülen ancak acil tıbbi müdahale gerektiren Reye sendromu riski söz konusudur. Eşzamanlı olarak asetilsalisilik asit kullanıldığında bu risk artabilir; bununla birlikte herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu hastalıklarda gözlenen sürekli kusma Reye sendromunun bir işareti olabilir. Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.
- 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.

Rosuvastatin

Renal etkiler

Rosuvastatinin yüksek dozları, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testi) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Proteinüri akut ya da ilerleyen 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 dozlarla 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, rosuvastatin, miyopati/rabdomiyolize karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörlerin bulunduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bu faktörler:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat gibi) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Alkol bağımlılığı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (Bkz. Bölüm 4.2, 4.5 ve 5.2)
- Fibratlarla (gemfibrozil, fenofibrat gibi) birlikte kullanım

Böyle hastalarda, rosuvastatin tedavisinin riski, sağlanacak faydaya göre değerlendirilmeli ve hasta klinik olarak izlenmelidir. Kreatinin kinaz düzeylerinin başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ($CK > 5 \times ULN$) 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 ($> 5 \times ULN$) veya musküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa ($CK \leq 5 \times ULN$ 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 rosuvastatin tedavisinin yeniden başlatılması veya başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir. Rosuvastatin dahil statinlerle tedavi esnasında ve tedaviden sonra immün aracılı nekrotizan miyopati (IMNM) çok nadir olarak bildirilmiştir. IMNM klinik olarak statin tedavisinin kesilmesine rağmen devam eden proksimal kas güçsüzlüğü ve serum kreatin kinaz artışı ile karakterizedir.

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

Rosuvastatin, 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, ROSUPİRİN ve fusidik asidin birlikte uygulanması ihtiyacı yalnızca vaka bazında ve yakın tıbbi gözetim altında değerlendirilmelidir.

Rosuvastatin, miyopati ya da rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimi 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, ROSUPİRİN derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

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

Karaciğer üzerine etkileri

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

Rosuvastatin tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise rosuvastatin 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, rosuvastatin 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 rosuvastatin ile lipid düzeylerinin düşürülmesindeki yarar hem de proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda rosuvastatin tedavisine başlandığında ve rosuvastatin dozu yükseltirken rosuvastatin plazma konsantrasyonlarındaki artış potansiyeli dikkate alınmalıdır. Rosuvastatinin belli proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması, rosuvastatin 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/m², 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 idi.

Pediyatrik popülasyon

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

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

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 ROSUPİRİN kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nöksler bildirilmiştir.

Laktoz intoleransı

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsalisilik asit

Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar:

15mg/hafta ya da daha yüksek dozlarda kullanılan metotreksat:

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 antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klerensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler).

Metamizol ve NSAİİ:

İbuprofen ve naproksen gibi metamizol ve bazı NSAİİ'lerin eş zamanlı (aynı gün) kullanımı, asetilsalisilik asit tarafından indüklenen geri dönüşümsüz platelet inhibisyonunu antagonize eder. Bu etkileşimlerin klinik ilgisi bilinmemektedir. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda ibuprofen ve naproksen gibi metamizol veya bazı NSAİİ'ler ile tedavi, asetilsalisilik asidin kardiyovasküler koruyucu özelliklerini sınırlayabilir.

Antikoagülanlar, trombolitikler, antiplatelet ilaçlar (tiklodipin, klopidoğrel gibi):

Kanama zamanı uzayabilir. Asetilsalisilik asidin trombolitiklerden önce alınması kanama riskini artırabilir. Bundan dolayı, trombolitik tedavi planlanan hastalarda dış veya iç kanama (örn. morarma) belirtilerine dikkat edilmelidir.

Metamizol eş zamanlı alındığında asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltabilir. Bundan dolayı, bu kombinasyon kardiyak koruma için düşük dozda aspirin alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte salisilat kullanımı:

Sinerjistik etkiye bağlı olarak ülser ve gastrointestinal kanama riski artabilir.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri (SSRI):

Sinerjik etkiye bağlı olarak ülser ve üst gastrointestinal kanama riskini artırabilir.

Digoksin:

Renal atılımındaki azalmaya bağılı olarak, digoksinin plazma konsantrasyonu yükselebilir.

Antidiyabetikler,  rn:  ns lin, sülfonilüre :-yüksek dozlarda asetilsalisilik asit ile kombinasyon halinde:

Yüksek asetilsalisilik asit dozları, asetilsalisilik asidin hipoglisemik etkisi ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin plazma proteinine bağılanma yerinden uzaklaştırılması ile hipoglisemik etkiyi artırabilir.

Diüretiklerin asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:

Renal prostaglandin sentezinin azalmasına bağılı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur.

Addisson hastalığında yerine koyma tedavisi için kullanılan hidrokortizon dışındaki sistemik glukokortikoidler:

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

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE) asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:

Vazodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağılı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur. Ayrıca, antihipertansif etki azalır.

Valproik asit:

Valproik asidi proteinlere bağılanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesine yol açabilir.

Alkol:

Asetilsalisilik asidin ve alkolün aditif etkisine bağılı olarak gastrointestinal mukoza hasarında artış ve kanama s resinde uzama olabilir.

Karbonik anhidraz enzimleri:

Her ne kadar yüksek dozlar için bazı bilgiler spesifik e edilmiş olsa da bu etkileşim potansiyel olarak bulunabilir, ancak klinik olarak önemi bulunmamaktadır.

S lf npirazon, benzbromaron, probenesid gibi  rikoz rikler:

 rikoz rik etki azalır (renal tübüler ürik asit eliminasyon  ekişmesi).

Rosuvastatin

Rosuvastatin ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin rosuvastatin üzerindeki etkileri

Taşıyıcı protein inhibitörleri:

Rosuvastatin, hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1 ve hepatik efl ks taşıyıcısı BCRP dahil belli taşıyıcı proteinlerin substratıdır. Rosuvastatinin 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). Rosuvastatin eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Eş zamanlı uygulamada siklosporinin plazma konsantrasyonlarında bir değişikliğe neden olmamıştır.

Proteaz inhibitörleri:

Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eşzamanlı proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde artırabilir (Bkz. Tablo 1). Örneğin, bir farmakokinetik çalışmada, 10 mg rosuvastatinin ve iki proteaz inhibitörünün (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait EAA ve C_{maks} değerinde sırasıyla yaklaşık olarak 3 kat ve 7 kat artışla sonuçlanmıştır. Rosuvastatin ve bazı proteaz inhibitörü kombinasyonlarının birlikte kullanılması, rosuvastatin 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 dayanılarak, 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).

Antiasidler

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

klirik çalışma yoktur.

Eritromisin:

Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin $EAA_{(0-t)}$ değerinde %20 ve C_{maks} değerinde ise %30 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisinin barsak motilitesini artırmasına bağlı olabilir.

Tikagrelor:

Tikagrelor rosuvastatinin böbreklerden 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* alışmaların sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör veya 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) veya ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) ile klinik açıdan bir etkileşimi gözlenmemiştir.

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

ROSUPİRİN'in, rosuvastatine maruziyeti artırdığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanılması gerektiğinde, ROSUPİRİN dozları ayarlanmalıdır. Maruziyette (EAA) beklenen artış yaklaşık 2 kat veya daha fazlaysa tedaviye günde 5 mg rosuvastatin dozu olacak şekilde başlanmalıdır. ROSUPİRİN için günlük maksimum doz, beklenen rosuvastatin maruziyeti, etkileşim görülen tıbbi ürünler kullanılmadığında günde 40 mg rosuvastatin içeren ROSUPİRİN 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 ykselttilirse dikkatli olunmalıdır.

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

Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi	Rosuvastatin doz rejimi	Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik*
Rosuvastatinin EAA değerinde 2 kat veya 2 kattan fazla artış		

Sofubuvir/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 ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 gün	5 mg OD, 7 gün	2,2 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 mf OD	10 mg, tek doz	1,9 kat ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 gün	80 mg, tek doz	1,9 kat ↑
Rosuvastatinin EAA değerinde 2 kattan az artış		
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 ↑**
Rosuvastatinin EAA değerinde azalma		
Eritromisin 500 mg QID, 7 gün	80 mg, tek doz	%20 ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 gün	20 mg, tek doz	%47 ↓

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

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

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

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 rosuvastatin tedavisine başlandığında veya rosuvastatin 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 ROSUPİRİN tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Asetilsalisilik asit böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği riskini daha da artırır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda özellikle dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). ROSUPİRİN, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). ROSUPİRİN, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3)

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)

ROSUPİRİN kullanan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa tedavi acilen sonlandırılmalıdır. Düşük doz asetilsalisilik asidin kontraseptif metotlarla klinik olarak ilişkili etkileşimini gösteren klinik ve klinik öncesi çalışma mevcut değildir.

Gebelik dönemi

ROSUPİRİN gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hayvan çalışmalarında asetilsalisilik asit için reproduktif toksisite gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Asetilsalisilik asit birinci ve ikinci trimesterde açıkça zorunlu olmadığı müddetçe kullanılmamalıdır. Hamile kalmayı düşünen ya da gebeliğin ilk ve ikinci trimesterindeki kadınlar tarafından asetilsalisilik asit içeren ilaçlar kullanılıyorsa, doz mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresi de mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişimini istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar erken gebelik döneminde prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasının düşük ve malformasyon riskini artırabileceğini düşündürür. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır (Eldeki veriler asetilsalisilik asit alımı ile düşük riskinin arttığına dair ilişkiyi destekler nitelikte değildir). Asetilsalisilik asit için malformasyona yönelik epidemiyolojik çalışma verileri tutarlı olmamakla birlikte, artan gastroşizis (karın duvarının doğuştan yarık şeklinde açık olması) riski göz ardı edilmemelidir. 14.800 anne ve çocuğunda yapılan prospektif çalışmalarda erken gebelikte (1. ve 4. aylar) kullanımının malformasyon oranında artış ile ilişkisi bulunmamıştır.

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

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramnionun eşlik ettiği renal yetmezliğe kadar varabilen renal fonksiyon bozukluğu

Anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kanama zamanının uzamasına ve düşük dozlarda dahi antiagregan etkiye neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece de geç ya da uzun doğuma neden olabilir.

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

Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs 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

ROSUPİRİN laktasyon döneminde kontrendikedir.

Salisilatlar ve metabolitleri düşük miktarlarda anne sütüne geçer.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Salisilatların çeşitli hayvan türlerinde teratojenik etkileri olduğu bulunmuştur. Prenatal maruziyet sonucunda, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve öğrenme kapasitesinde bozukluklar bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Asetilsalisilik asidin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi gözlemlenmemiştir. Rosuvastatinin ise araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamış olmakla birlikte, rosuvastatinin de farmakodinamik etkilerine dayanarak araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Ancak, araç ve makine kullanırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asidin istenmeyen etkileri sıklık ve sistem organ sınıfı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

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/Çok seyrek: Özellikle hipertansiyonu kontrol edilemeyen ve / veya münferit vakalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek, antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda serebral kanama gibi ciddi kanamalar bildirilmiştir.

Şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) eksikliği formları olan hastalarda hemoliz ve hemolitik anemi bildirilmiştir.

Muhtemelen kanama süresinin uzadığı, burun kanaması, dişeti kanaması, kütanöz kanama veya ürogenital kanama gibi kanamalar (Bkz. Bölüm 4.4). Bu etki, kullanımdan sonra 4 ila 8 gün kadar sürebilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Özellikle astım hastalarında cilt, solunum yolları, gastrointestinal kanal ve kardiyovasküler sistemde aşırı duyarlılık reaksiyonları. Semptomlar arasında hipotansiyon, dispne atakları, rinit, geniz tıkanması, anafilaktik şok ve anjiyonörotik ödem bulunabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok seyrek: Hipoglisemi

Düşük dozlarda asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum eğilimi olan hastalarda gut ataklarına neden olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, işitme bozukluğu, kulak çınlaması veya zihin karışıklığı aşırı doz belirtileri olabilir (Bkz. Bölüm 4.9).

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Mide yanması, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishal gastrointestinal kanaldan az miktarda kan kaybı (mikro hemoraj)

Yaygın olmayan: Çok seyrek vakalarda perforasyona yol açabilecek gastrointestinal ülserler, gastrointestinal kanama (uzun süreli asetilsalisilik asit 100 mg kullanımı, gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisine neden olabilir), gastrointestinal enflamasyon.

Bilinmiyor: İntestinal mukozada daha önceden bir hasar varsa, intestinal kavitede, muhtemelen müteakip stenozla birlikte, çoklu membran oluşumu meydana gelebilir.

Dışkıınızın koyu renkli olması (melena) veya kan kusmanız durumunda (her ikisi de ciddi mide kanamasının belirtileridir) derhal doktorunuza bildirmelisiniz.

Hepato-bilier hastalıklar:

Çok seyrek: Yüksek karaciğer değerleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Cilt reaksiyonları (eritema eksudativum multiformeye kadar varan çok seyrek vakalar).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok seyrek: Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği

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 mellitus¹

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

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

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Oküler myasteni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

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: Pruritus, 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) ve 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 hastalıklar

Yaygın: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

¹ Sıklık risk faktörlerinin (açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) , VKİ > 30 kg/m², trigliserit artışı, hipertansiyon öyküsü). Jüpter 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 artırılması ile yan etki sıklığı artar.

Renal etkiler

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma (dipstick) testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. Rosuvastatin 10 mg ve 20 mg ile tedaviden bir süre sonra idrar protein düzeyinde sıfır veya eser miktardan ++ veya daha yüksek seviyelere geçiş <1 , 40 mg ile yaklaşık %3 olmuştur. 20 mg doz ile sıfır veya eser miktardan + düzeye geçişte küçük bir artış gözlenmiştir. Vakaların çoğunda, tedaviye devam edildiğinde, proteinüri kendiliğinden azalır veya kaybolur. Klinik 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 yetmezliği ile veya değil, rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir.

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

Karaciğer üzerine etkileri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin kullanan hastaların az bir kısmında doza 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Asetilsalisilik asit

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.

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.

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 konkresyon oluşumuna bağlı olarak ya da enterik 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:

Tablo 2: Salisilat zehirlenmesinin karmaşık patofizyolojik etkilerine bağlı olarak belirti ve semptomlar/tetkiklere ilişkin bulgular

Belirti ve semptomlar	Tetkiklere ilişkin bulgular	Terapötik önlemler
HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez
Taşipne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz	Alkalemi, alkalüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Diyaforez		
Bulantı, kusma		
ORTA VE ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkaline 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) Keton düzeylerinde artış	
Kulak çınlaması, sağırlık		
Gastrointestinal kanama		

Hematolojik: trombosit inhibisyonundan koagülopatiye kadar değişir	Örnek; PT’de uzama, hipoprotrombinemi	
Nörolojik: letarji, konfüzyondan koma ve nöbetlere uzanan bir aralıkta klinik görünümlemlerle 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, trombositlerde tromboksan A2 sentezini engelleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Etki mekanizması, siklooksijenaz-1 ve 2 (COX-1 ve 2) geri döndürülemez şekilde inhibisyonuna dayanır. Trombositlerin bu enzimi yeniden sentezlemesi mümkün olmadığından, bu inhibe edici etki özellikle trombositlerde belirgindir. Asetilsalisilik asidin, trombositler üzerinde ayrıca diğer inhibe edici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, çeşitli vasküler endikasyonlarda kullanılır.

Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile asidik, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar grubuna aittir. Daha yüksek oral dozlar, ağrıyı dindirmek ve soğuk algınlıkları veya grip gibi hafif ateşli durumlarda, ateşin düşürülmesi ve eklem ve kas ağrılarının dindirilmesi ve akut veya romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda kullanılır.

Rosuvastatin

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

Tablo 3: Primer hiperkolesterolemi (tip IIa ve IIb) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değişiklik)

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

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 güvenlik:

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 IIa ve tip IIb hiperkolesterolemi (ortalama taban LDL-K yaklaşık 185 mg/dL (4,8 mmol/L) hastalarının büyük bir kısmında, European Atherosclerosis Society-Avrupa Ateroskleroz Derneği -(EAS;1998) kılavuzu tedavi hedeflerine ulaşmada etkili olduğunu göstermiştir; rosuvastatin 10 mg ile tedavi edilen hastaların 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 4.4).

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 (≥ 50 yaş) ve kadında (≥ 60 yaş) değerlendirilmiştir.

Çalışmanın katılımcıları günde bir kez plasebo (n=8901) veya 20 mg rosuvastatin (n=8901) gruplarına rastgele ayrılmış ve ortalama 2 yıllık bir süre boyunca takip edilmiştir.

Rosuvastatin grubunda, plasebo grubuna kıyasla LDL-kolesterol konsantrasyonu %45 ($p < 0,001$) azalmıştır.

Başlangıçtaki Framingham risk skoru $> \%20$ olan yüksek riskli kişilerden oluşan (1558 kişi) bir alt grubun post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisiyle plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p = 0,028$). Olay oranındaki mutlak risk azalması 1000 hasta yılı başına 8,8'dir. Bu yüksek risk grubunda toplam mortalite değişmemiştir ($p = 0,193$). Başlangıçtaki SKOR riski $\geq \%5$ olan (65 yaş üzeri hastaların dahil edilmesini sağlayacak şekilde ekstrapolasyon uygulanmıştır) yüksek riskli

hastalardan oluşan bir alt grubun (toplam 9302 kişi) post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisinde plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p=0,0003$). Olay oranındaki mutlak risk azalması 1000 hasta yılı başına 5,1'dir. Bu yüksek risk grubunda toplam mortalite değişmemiştir ($p=0,076$).

JUPITER çalışmasında, rosuvastatin kullanan hastaların %6,6'sı, plasebo kullanan hastaların ise %6,2'si advers olay nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Tedavinin kesilmesine neden olan en yaygın advers olaylar şunlardır: miyalji (%0,3 rosuvastatin, %0,2 plasebo), karın ağrısı (%0,03 rosuvastatin, %0,02 plasebo) ve döküntü (%0,02 rosuvastatin, %0,03 plasebo). Plaseboya eşit veya plasebodan yüksek oranda görülen en yaygın advers olaylar şunlardır: idrar yolu enfeksiyonu (%8,7 rosuvastatin, %8,6 plasebo), nazofarenjit (%7,6 rosuvastatin, %7,2 plasebo), sırt ağrısı (%7,6 rosuvastatin, %6,9 plasebo) ve miyaljidir (%7,6 rosuvastatin, %6,6 plasebo).

Pediyatrik popülasyon:

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

Plasebo için %0,7 olan değerle karşılaştırıldığında, 5, 10 ve 20 mg rosuvastatin ile LDL-K'de sırasıyla %38,3, %44,6 ve %50 azalma meydana gelmiştir.

40 haftalık, açık etiketli, hedefe doğru titrasyon yapıldığı dönemin sonunda, günde bir kere maksimum 20 mg'a kadar yapılan doz uygulaması ile 173 hastanın 70'inde (%40,5) değer 108 mg/dL'nin (2,8 mmol/L) altındaki LDL-K hedefine ulaşılmıştır.

52 haftalık çalışma tedavisinden sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4). Bu çalışma ($n=176$) seyrek advers ilaç olaylarının karşılaştırılması için uygun değildir.

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

Rosuvastatin ile tedavinin 24 ayından sonra, 6 ila <10, 10 ila <14 ve 14 ila <18 yaş gruplarında LDL-K'da başlangıç değerine göre LS ortalama yüzde azalması, sırasıyla -%43 (Başlangıç: 236

mg/dL (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.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit oral uygulama sonrası, gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir. Asetilsalisilik asit emilim sırasında ve sonrasında ana metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Rosupirin enterik kaplı (gastro resistant) tabletlerin aside dayanıklı formülasyonları nedeniyle, etkin madde mide yerine bağırsağın alkali ortamında salıverilir. Bu sebeple, asetilsalisilik asidin Cmaks değerine enterik (gastro resistant) tabletlerin alınmasının ardından 2-7 saat içinde ulaşılır, yani çabuk salımlı tabletlere göre daha geç olur.

Eş zamanlı yemek sindirimi asetilsalisilik asidin gecikmeli ancak tam emilimine yol açar, bu da yemeklerle birlikte alının, emilim miktarından ziyade emilin hızını değiştirdiğini gösterir. Bununla birlikte, asetilsalisilik asidin total plazma maruziyeti ile trombosit agregasyonu üzerindeki engelleyici etkisi arasındaki mekanik ilişki dolayısıyla, ROSUPİRİN emilimindeki gecikme uygun trombosit agregasyonu inhibisyonu sağlamak üzere düşük dozda Aspirin® ile yapılan kronik tedavi için uygun kabul edilmez. Ancak, formülasyonun mide asidine dayanıklılığını sağlamak üzere, ROSUPİRİN tercihen yemeklerden (en az 30 dakika) önce bolca sıvı ile alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

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 vücuda dağılır.

İnsan plazmasındaki protein bağlanması, konsantrasyona bağlıdır; %49 ile %70 üzeri aralığındaki değerler (asetilsalisilik asit) ve %66 ile %98 aralığındaki değerler (salisilik asit) bildirilmiştir.

Asetilsalisilik asit tüketiminden sonra, serebrospinal sıvıda ve sinoviyal sıvıda salisilik asit tespit edilmiştir.

Salisilik asit anne sütüne geçer ve plasenta bariyerini geçer.

Rosuvastatin

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

Biyotransformasyon:

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit, emilim sırasında ve sonrasında, ana etkin metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Ana ilaç asetilsalisilik asit, emilim sırasında ve sonrasında, ana metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Asetilsalisilik asidin asetil grubu, intestinal mukozadan geçerken bile hidrolitik olarak ayrışmaya başlar ama bu işlem esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Ana metabolit olan salisilik asit, ağırlıklı olarak hepatik metabolizma tarafından elimine edilir. Metabolitleri, salisilurik asit, salisilik fenolik glukuronid, salisilasil glukuronid, gentisik asit ve gentisurik 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 asit kinetiği ilk geçiş sürecini takip eder. Bu sebeple, terapötik dozlarda farmakokinetiği doğrusaldır. 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

Yaş ve cinsiyet:

Rosuvastatin

Yaş ve cinsiyetin rosuvastatin 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”).

İrk:

Rosuvastatin

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastaların ortalama EAA ve C_{maks} değerlerinin, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında yaklaşık 2 kat yükseldiğini göstermiştir; Hint kökenli Asyalılarda ortalama EAA ve C_{maks} yaklaşık 1,3 kat artış gösterir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, beyaz ırktan olanlar ve siyah gruplar arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik değişiklik ortaya çıkmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Rosuvastatin

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:

Rosuvastatin

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

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

Pediyatrik popülasyon:

Rosuvastatin

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 klinik öncesi güvenlik profili iyi belgelenmiştir.

Hayvan çalışmalarında salisilatlar böbrek hasarına ve gastrointestinal ülserlere yol açmıştır.

Asetilsalisilik asit, mutajenik potansiyeline bağlı olarak, *in vitro* ve *in vivo* olarak mutajenisite yönünden ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Genel bulgular, mutajenik etkiye ilişkin herhangi bir kanıt ortaya çıkarmamıştır. Aynı durum karsinogenisite çalışmaları açısından da geçerlidir.

Salisilatlar, hayvan çalışmalarındaki birkaç hayvan numunesinde, teratojenik etkiler göstermiştir. Doğum öncesi maruz kalma sonrasında, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve yavrularda öğrenme yeteneği bozukluğu 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

gözenmemiştir. Ayrıca, maymunlarda ve daha yüksek dozlarda köpeklerde testiküler toksisite gözlenmiştir. Üreme üzerine toksisitesi sıçanlarda, terapötik maruziyet düzeyinin birkaç katı yüksek olan maternal olarak toksik dozlarda, yavruların büyüklüğü ve ağırlıklarının azalması ve yavru hayvanın sağ kalımının azalması ile kanıtlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksi Propil Selüloz

Kroskarmelloz Sodyum

Aerosil 200

Stearik Asit

Hipromelloz E15

Hipromelloz Ftalat

Trietilsitrat

Talk

Titanyum Dioksit (E171)

Avicel pH102

Laktoz Monohidrat (İnek sütü kaynaklı)

Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat

Krospovidon

Dodesil Sülfat

Magnezyum Stearat

Kapsül içeriği;

- İndigotin FD&C Blue 2 (E132)

- Eritrosin FD&C Red 3 (E127)

- Jelatin (Sığır jelatini)

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 saklayınız. Nemden koruyunuz.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 kapsül, Alü/Alü blister 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail :bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

245/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 21.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi : 04.02.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ