# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROVASTOR 5 mg film tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatin kalsiyum<br>(5 mg Rosuvastatin'e eşdeğer) | 5.20 mg |

**Yardımcı maddeler**

| | |
|---|---|
| Laktoz | 56.10 mg |
| Sodyum karbonat | 1.25 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablettir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ROVASTOR,

- Diyet ve farmakolojik olmayan tedaviler (örn. egzersiz, kilo verme) ile yeterli yanıt alınamayan durumlarda ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olmayan primer hiperkolesterolemili ve kombine dislipidemili hastalarda (tip IIb) diyete yardımcı olmak üzere kullanılır.
- Homozigot ailesel hiperkolesterolemide diyet ve diğer lipid düşürücü tedavilerle (örn. LDL aferezi) kombine edilerek yada bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda kullanılır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

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

Rosuvastatin'in tavsiye edilen başlangıç dozu statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir HMG-CoA redüktaz inhibitöründen ROVASTOR tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu oral olarak günde tek doz 5 veya 10 mg'dır. Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir.

**Uygulama şekli:**

ROVASTOR, günün herhangi bir saatinde, yemekle birlikte veya ayrı olarak alınabilir. 5 mg'lık doz, 10 mg çentikli tabletin bölünmesiyle alınabilir.
ROVASTOR, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**
Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.
Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ROVASTOR'un tüm dozları kontrendikedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi<60 ml/dak) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, ROVASTOR'un tüm dozları kontrendikedir.

**Karaciğer yetmezliği:**
Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda rosuvastatin'in sistemik yararlanımında bir artış olmamıştır. Ancak Child-Pugh puanı 8 ve 9 olanlarda sistemik yararlanım arttığı gözlenmiştir. Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. ROVASTOR, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir.

**Pediyatrik popülasyon:**
ROVASTOR'un çocuklar üzerindeki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.
Deneyimler, homozigot ailesel hiperkolesterolemili az sayıda çocuk (8 yaş ve üzeri) üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlıdır. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmez.

**Geriyatrik popülasyon:**
70 yaşından büyük hastalarda 5 mg rosuvastatin başlangıç dozu olarak önerilir.
Yaşa göre başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Irk:
Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda sistemik yararlanım arttığı gözlenmiştir. Asya kökenli hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz, Asya kökenli hastalarda kontrendikedir.

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalar:
Miyopatiye karşı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

ROVASTOR, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatin yada ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda,
- Serum transaminaz düzeylerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz düzeyinde normal düzeyin üst limitinin 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda,
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi< 30 ml/dak),
- Miyopatisi olan hastalarda,
- Birlikte siklosporin kullanan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

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

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <60 mL/dk)
- Hipotirodizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Asya kökenli hastalar,
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Renal etkiler
Rosuvastatin'in yüksek dozları ile, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testing) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Bu durum akut yada ilerleyen renal hastalığın belirtisi değildir. Pazarlama sonrası kullanımda ciddi renal olayların raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır. Rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

İskelet kası üzerine etkileri
Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarda ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyaliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile ezetimibin birlikte kullanılması sonucu çok nadir rabdomiyaliz vakası bildirilmiştir. Buna karşılık farmakodinamik bir etkileşim göz ardı edilemez ve birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda rosuvastatin ile ilgili rabdomiyoliz bildirim oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır.

Kreatinin kinaz ölçümü
Kreatinin kinaz (CK), sonucun yanlış yorumlanmasına neden olabilecek ağır egzersizden sonra yada kreatinin kinaz artışına neden olabilecek bir durumun varlığında ölçülmemelidir. Kreatinin kinaz'ın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (>5xULN) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin CK>5xULN olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviden önce
Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin, miyopati/rabdomiyalize karşı duyarlılık hallerinde dikkatli kullanılmalıdır. Bu faktörler:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Kişisel yada ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri yada fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı

Böyle hastalarda, rosuvastatin tedavisinin riski, sağlanacak faydaya göre değerlendirilmeli ve hasta klinik olarak izlenmelidir. Kreatinin kinaz düzeylerinin başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (CK>5xULN) tedaviye başlanmamalıdır.

Tedavi sırasında
Hastalar, tuhaf kas ağrıları veya zayıflığı, özellikle ateş veya halsizlik ile birlikte görüldüğünde derhal hekime bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastaların CK düzeyleri ölçülmelidir. CK düzeyleri önemli ölçüde yükselirse (>5xULN) veya müsküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise (CK≤ 5xULN olsa bile) tedavi kesilmelidir. Semptomlar kaybolur ve CK düzeyleri normal düzeye ulaşır ise, hasta yakın olarak izlenmek ve etkili en düşük dozun kullanılması koşulu ile rosuvastatin tedavisinin yeniden başlatılması yada başka bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.

Klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile eş zamanlı tedavi kullanılan küçük bir hasta grubunda iskelet kası üzerine etkisinin arttığına ilişkin bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerini, fibrik asit türevleri (gemfibrozil ve fenofibrat), siklosporin, nikotinik asit, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri ve makrolid antibiyotikleri ile birlikte kullanan hastalarda miyozit ve miyopati insidansının arttığı gözlenmiştir. Gemfibrozil, bazı HMG Co-A redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini arttırır. Bu nedenle ROVASTOR ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. ROVASTOR'un fibratlar (gemfibrozil ve fenofibratlar) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeyinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. ROVASTOR'un 40 mg dozunun fibratlarla (gemfibrozil ve fenofibrat) birlikte kullanılması kontrendikedir.

ROVASTOR, miyopati yada rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimini düşündürecek ciddi akut durumdaki (örneğin sepsis, hipotansiyon, majör cerrahi girişim, travma, ağır metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları veya kontrol edilemeyen konvülsiyonları olan hastalar) hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

Karaciğer üzerine etkileri
Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin, fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Rosuvastatin tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst limitinin 3 katından fazla ise rosuvastatin tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır.

Hipotroidizm ve nefrotik sendromun neden olduğu sekonder hiperkolesterolemili hastalarda, rosuvastatin tedavisine başlanmadan önce altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

Irk
Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik yararlanımın arttığını göstermektedir.

Proteaz inhibitörleri
Rosuvastatinin proteaz inhibitörleri ile kullanımı önerilmemektedir.

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

Siklosporin
Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin EAA (eğri altındaki alan) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur.
Rosuvastatin ve siklosporinin birlikte kullanılması, siklosporinin plazma konsantrasyonunda bir değişikliğe neden olmamıştır.

Vitamin K antagonistleri
Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, vitamin K antagonistleri (örneğin varfarin) kullanan hastalarda rosuvastatin tedavisine başlanırken veya rosuvastatin dozu yükseltilirken INR (International Normalised Ratio) düzeyi yükselebilir. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR düzeyini düşürür. Bu durumlarda, INR'nin izlenmesi önerilir.

Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar
Rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin Cmax ve EAA (eğri altındaki alan) değerlerinin 2 kat artması ile sonuçlanmıştır.

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre, fenofibrat ile farmakokinetik yönden bir etkileşim beklenmez, ancak farmakodinamik bir etkileşim olabilir. Gemfibrozil, fenofibrat diğer fibratlar ve niasinin (nikotinik asit) lipid düşürücü dozları (1 g/gün veya daha yüksek dozlar) HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini arttırırlar, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. Rosuvastatinin 40 mg dozunun bir fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

Ezetimib
Rosuvastatin ve ezetimibin birlikte kullanımı sonucu EAA ve $C_{max}$ değerlerinde bir değişiklik meydana gelmez. Bununla birlikte, rosuvastatin ve ezetimib arasında advers etki açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır.

Proteaz inhibitörleri
Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, birlikte proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde arttırabilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik çalışmada 20 mg rosuvastatin ile iki proteaz inhibitörü kombinasyonunun (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) birlikte kullanımı rosuvastatinin $EAA_{0-24}$ değerinde 2 kat ve $C_{max}$ değerlerinde 5 kat artışa neden olmuştur. Bu nedenle proteaz inhibitörleri kullanan HIV hastalarında rosuvastatin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

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

Kolestiramin ve kolestipol
Kolestiramin ve kolestipol, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin absorpsiyonunu azaltabilir. Ayrı uygulama zamanları en az 4 saattir; kolesterol düşürücü etkiler aditiftir.

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

Oral kontraseptifler / hormon replasman tedavisi (HRT)
Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin eğri altında kalan alanında, sırasıyla %26 ve %34 oranında yükselmeye neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır.
Rosuvastatin ve hormon replasman tedavisinin birlikte uygulandığı hastalara ilişkin farmakokinetik veri yoktur, bu nedenle benzer bir etki dışlanamaz. Ancak bu kombinasyon, klinik çalışmalarda, kadınlarda yaygın olarak kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.

Diğer ilaçlar
Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre digoksin ile klinik etki ile bağlantılı bir ilaç etkileşimi beklenmez.

Sitokrom P450 enzimleri
İn vitro ve in vivo çalışmaların sonuçları rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör yada indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, rosuvastatin, bu izoenzimler için zayıf bir substrattır. Rosuvastatin'in, flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ya da ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) ile arasındaki etkileşim klinik açıdan aydınlatılmamıştır. Itrakonazol (CYP3A4 inhibitörü) ile klinik açıdan bir etkileşimi gözlenmemiştir. Rosuvastatin ve itrakonazol (CYP3A4 inhibitörü) birlikte kullanıldığında, rosuvastatin'in EAA değeri % 28 artmıştır. Bu küçük artış klinik açıdan anlamlı değildir. Bu nedenle, sitokrom P450 enzimleri ile metabolizmaya bağlı ilaç etkileşimi beklenmez.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

**4.6.Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi X'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
ROVASTOR, gebelik döneminde kontrendikedir.
ROVASTOR, gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphenilmektedir.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

**Gebelik dönemi**
Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs gelişimi için gerekli olduğundan HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, ROVASTOR tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır. ROVASTOR kullanıldığı sırada gebe kalındığında tedaviye derhal son verilmelidir.

**Laktasyon dönemi**
ROVASTOR emzirme döneminde kontrendikedir.
Rosuvastatin, sıçanların sütüne geçmektedir. İnsanlarda anne sütüne geçip geçmediği konusunda bilgi yoktur.

**Üreme yeteneği /Fertilite**
Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

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

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

**4.8. İstenmeyen etkiler**

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

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

**Sinir sistemi hastalıkları**
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik
Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

**Gastrointestinal hastalıkları**
Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı
Seyrek: Pankreatit
Bilinmeyen: Diyare

**Hepatobilier hastalıkları**
Seyrek: Transaminaz düzeylerinde artış
Çok seyrek: Sarılık, hepatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**
Yaygın olmayan: Prürit, döküntü, ürtiker
Bilinmeyen: Stevens-Johnsons sendromu

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**
Yaygın: Miyalji
Seyrek: Miyopati ve rabdomiyaliz
Çok seyrek: Artralji

**Böbrek ve idrar hastalıkları**
Çok seyrek: Hematüri

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Yaygın: Asteni

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, dozun arttırılması ile yan etki sıklığı artar.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**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 + 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 gözlenmemiştir.

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 (> 5xULN), tedavi kesilmelidir.

**Karaciğer üzerine etkileri:**
Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin kullanan hastaların az bir kısımında doza bağlı olarak transaminaz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, vakaların çoğunda, hafif, semptomsuz ve geçici olmuştur.

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Serum lipid düşürücü ilaçlar - HMG-CoA redüktaz inhibitörleri
ATC Kodu: C10A A07

Etki mekanizması:
Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonat'a dönüşmesini sağlayan hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktazın selektif ve kompetetif bir inhibitörüdür. Rosuvastatinin temel olarak etki gösterdiği yer, kolesterolün düşürülmesinde hedef organ olan karaciğerdir.

Rosuvastatin, LDL'nin karaciğere girişi ve katabolizmasını artırmak suretiyle hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını attırır ve VLDL'nin hepatik sentezini inhibe ederek VLDL ile LDL partiküllerinin sayısını azaltır.

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

Rosuvastatin, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDL-K, nonHDL-K/HDL-K ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.

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 etkinlik:
Rosuvastatin, ırk, cinsiyet veya yaşlarına bakılmaksızın hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili hastalar gibi özel hasta gruplarında etkilidir.

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.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler:**

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

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

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

- Eliminasyon:
  Rosuvastatinin yaklaşık %90'ı değişmemiş ilaç olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık %5'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz. Ortalama geometrik plazma klerensi yaklaşık 50 litre/saattir (varyasyon katsayısı %21.7). Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin'in karaciğer tarafından alımı membran taşıyıcısı OATP-C ile olur. Bu taşıyıcı, rosuvastatin'in karaciğerden eliminasyonunda önemli bir yer tutar.

- Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
  Rosuvastatinin sistemik yararlanımı doz ile orantılı olarak artar. Günlük multipl dozlardan sonra farmakokinetik parametrelerde değişiklik yoktur.

**Hastalardaki karakteristik özellikler:**

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

Irk:
Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli hastaların (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) ortalama EAA ve Cmax değerlerinin, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında yaklaşık 2 kat yükseldiğini göstermiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, Kafkaslar 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 yada N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi<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 yararlanımının arttığına ilişkin bir kanıt yoktur. Ancak Child-Pugh puanı 8 ve 9 olan 2 hastada rosuvastatinin sistemik yararlanımının Child-Pugh puanları daha düşük olan hastalara göre en az 2 kat arttığı gözlenmiştir. Child-Pugh puanları 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bildirilmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin Selüloz Tip 200
Laktoz Granül
Sodyum Karbonat Anh.
Krospovidon (Kollidon CL)
Magnezyum Stearat

Opadry AMB 80W32854 Yellow kaplama maddesi içeriği:
Titanyum Dioksit
Talk
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit
Kinolin sarısı alüminyum lak
Lesitin
Ksantan gam

### 6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

### 6.3. Raf ömrü
24 ay.

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**
25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**
Alu/Alu blister ambalajda, 28 ve 90 tablet.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**
Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

**Adı** **:** Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
**Adresi** **:** Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul
**Tel No** **:** 0212 – 366 84 00
**Faks No** **:** 0212 – 276 20 20

## 8. RUHSAT NUMARASI

226/51

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.10.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ