

*Can Ağca*  
Dr. Ecz. AŞK CAN AĞCA  
İlaç Ruhsatlandırma  
Daire Başkanı

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUVATİN 40 mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film tablet; etkin madde olarak 40 mg rosuvastatine eşdeğer miktarda 41.60 mg rosuvastatin kalsiyum içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat

40.00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6. 1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

SUVATİN: Pembe renkli, oval film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Hiperkolestrolemiminin tedavisi

Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz olduğu durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemili (Tip IIa dahil heterozigot ailesel hiperkolesterolemi) veya karma dislipidemili (Tip IIb) yetişkinler, adölesanlar ve 10 yaş ve üstü çocuklarda kullanılır.

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

Kardiyovasküler olaylardan korunma

Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, kardiyovasküler olay riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda majör kardiyovasküler olaylardan korunmada kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

## Hiperkolestrolemnin tedavisi

Rosuvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu genellikle statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitöründen SUVATİN tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu oral olarak günde tek doz 5 veya 10 mg'dır. Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir.(Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). 20 mg'lık dozun üstündeki dozlarda uzman (kardiyolog veya endokrinolog) kontrolü gereklidir. Daha düşük dozlara kıyasla 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle, dozun, maksimum doz olan 40 mg'a final titrasyonu sadece, 20 mg doz ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ağır hiperkolesterolemili hastalarda (özellikle homozigot, heterozigot ailesel kombine hiperkolesterolemili hastalar) düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir.(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 40 mg'lık dozun, uzman (kardiyolog veya endokrinolog) gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir. Yan etkiler yönünden özellikle ilacın başlandığı erken dönemde yakın takip yapılması gerekmektedir.

## Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi

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

### **Uygulama şekli:**

SUVATİN, 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 SUVATİN'in tüm dozları kontrendikedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 ml/dk) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. (40 mg doz, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir) (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda rosuvastatinin sistemik yararlanımında bir artış olmamıştır. Ancak, Child-Pugh puanı 8 ve 9 olanlarda sistemik yararlanımın arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. SUVATİN, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda kullanım sadece uzman hekimler tarafından yürütülmelidir. Çocuklar ve 10 ila 17 yaş arası ergenler (Tanner Evre II ve üzerindeki erkek çocukları ve ilk adetten en az 1 yıl sonraki kız çocukları):

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar ve ergenlerde normal başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Normal doz aralığı günde bir kez oral olarak 5-20 mg'dır. Pediyatrik hastalarda doz titrasyonu, tedavi önerilerinde tavsiye edildiği üzere, bireysel yanıt ve tolerabiliteye göre yürütülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Rosuvastatin ile tedaviye başlamadan önce çocuklara ve ergenlere, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır. 20 mg üzeri dozların etkinliği ve güvenliliği bu popülasyonda çalışılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda 40 mg tabletin kullanılması uygun değildir.

10 yaşın altındaki küçük çocuklar:

10 yaşın altındaki çocuklarda deneyim, az sayıda homozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar (8 yaş ve üzeri) ile sınırlıdır. Bu sebeple, SUVATİN'in 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

70 yaşın üzerindeki hastalarda 5 mg başlangıç dozu olarak önerilir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Yaşa göre başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Diğer****İrk**

Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda sistemik yararlanımın arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Asya kökenli hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz, bu hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

**Miyopatiye yatkınlığı olan hastalarda doz**

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 40 mg doz, bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

SUVATİN, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Serum transaminaz düzeylerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz düzeyinde normal düzeyin üst sınırının 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk)
- Miyopatisi olan hastalarda

-Siklosporin kullanan hastalarda

-Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

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

-Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <60 ml/dk)

-Hipotiroidizm

-Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi

-Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi

-Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı

-Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar

-Asya kökenli hastalar

-Fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanan hastalarda

(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Renal etkiler

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

##### İskelet kası üzerine etkileri

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile ezetimibin birlikte kullanımı sonucu çok nadir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir. Buna karşılık farmakodinamik bir etkileşim göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) ve birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan rosuvastatin ile ilgili rabdomiyoliz birim oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır.

##### Kreatinin kinaz ölçümü

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

### **Tedaviden önce**

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, SUVATİN, miyopati/rabdomiyolize karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörlerin bulunduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu faktörler:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı

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

### **Tedavi sırasında**

Hastalar, tuhaf kas ağrıları, zayıflığı veya ani kramplar, özellikle ateş ve halsizlik ile birlikte görüldüğünde, derhal hekime bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastaların CK düzeyleri ölçülmelidir. CK düzeyleri önemli ölçüde yükselirse (>5xULN) veya musküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise (CK < 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 SUVATİN tedavisinin yeniden başlatılması ya da başka bir HMG-KoA 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 rosuvastatinin iskelet kası üzerine etkisinin arttığına ilişkin bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini, gemfibrozil gibi fibrik asit türevleri (gemfibrozil ve fenofibrat), siklosporin, nikotinic 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, SUVATİN ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. SUVATİN'in fibratlar (gemfibrozil ve fenofibrat) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. SUVATİN'in 40 mg'lık dozunun fibratlarla (gemfibrozil ve fenofibrat) birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

SUVATİN, 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.

#### **Karaciğer üzerine etkileri**

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, SUVATİN fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. SUVATİN tedavisine başlanmadan önce ve başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise SUVATİN tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır. Pazarlama sonrası kullanımda karşılaşılan ciddi hepatik olaylara (özellikle hepatik transaminazlarda artış) ilişkin raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır.

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

#### **Diyabet**

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, rosuvastatin ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan hastalarda, rosuvastatin tedavisi artan diyabet riski ile ilişkilidir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

#### **İrk**

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik yararlanımın arttığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### **Proteaz İnhibitörleri**

SUVATİN'in proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

#### **İnterstisyel akciğer hastalığı**

Özellikle uzun dönem tedavide bazı statinler ile istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Dispne, prodüktif olmayan (balgamsız) öksürük ve genel sağlığın kötüye gitmesi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) gibi durumlar söz konusu olabilir. Eğer hastada interstisyel akciğer hastalığının geliştiğinden şüpheleniliyorsa, statin tedavisi kesilmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Rosuvastatin kullanan 10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda, doğrusal büyüme (boy), kilo, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ve Tanner derecelendirmesi ile cinsel olgunlaşmanın sekonder özelliklerinin değerlendirilmesi 1 yıllık bir periyod ile sınırlıdır. 52 haftalık çalışma tedavisinden sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Çocuklar ve ergen

hastalarda klinik araştırma deneyimleri sınırlıdır ve rosuvastatinin puberte üzerine uzun dönem (>1 yıl) etkileri bilinmemektedir.

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

#### **Laktoz intoleransı**

Bu ürün laktoz içerir Her bir SUVATİN tablette 5 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

##### **Siklosporin:**

SUVATİN ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin eğri altındaki alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

SUVATİN ve siklosporinin birlikte kullanılması, siklosporinin plazma konsantrasyonunda bir değişikliğe neden olmamıştır.

##### **Vitamin K antagonistleri:**

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

##### **Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar:**

SUVATİN ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin maksimum plazma konsantrasyonu (C<sub>max</sub>) ve EAA değerlerinin 2 kat artması ile sonuçlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre, fenofibrat ile farmakokinetik yönden bir etkileşim beklenmez, ancak farmakodinamik etkileşim oluşabilir. 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 artırırlar, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. SUVATİN'in 40 mg dozunun bir fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

**Ezetimib:**

SUVATİN ve ezetimibin birlikte kullanımı sonucu EAA veya C<sub>max</sub> değerlerinde bir değişiklik meydana gelmez. Bununla birlikte, SUVATİN ve ezetimib arasında advers etki açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Proteaz inhibitörleri:**

Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, birlikte proteaz inhibitörünün kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde arttırabilir. Bir farmakokinetik çalışmada, 20 mg rosuvastatin ve iki proteaz inhibitörünün (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait EAA<sub>(0-24)</sub> ve C<sub>max</sub> değerlerinde yaklaşık olarak sırası ile 2 kat ve 5 kat artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle proteaz inhibitörleri kullanan HIV hastalarında birlikte rosuvastatin kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Antiasidler:**

Rosuvastatinin, alüminyum 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.

**Eritromisin:**

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

**Oral kontraseptifler/Hormon Replasman Tedavisi (HRT):**

Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin EAA değerlerinde sırasıyla %26 ve %34 oranında yükselmeye neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır. SUVATİN ve hormon replasman tedavisinin birlikte uygulandığı hastalara ilişkin farmakokinetik veri yoktur, bu nedenle benzer bir etki göz ardı edilemez. Ancak bu kombinasyon, klinik çalışmalarda, kadınlarda yaygın olarak kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.

**Diğer ilaçlar:**

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen veriler göre digoksin ile klinik önemi olan bir etkileşim beklenmez.

**Sitokrom P450 enzimleri:**

*İn vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör veya indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, rosuvastatin, bu izoenzimlerin zayıf bir substratıdır. Rosuvastatinin, flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ya da ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) ile klinik açıdan bir etkileşimi gözlenmemiştir. SUVATİN ve itrakonazol (CYP3A4 inhibitörü) birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin EAA değeri %28 artmıştır. Bu küçük artış klinik açıdan anlamlı değildir. Bu nedenle, sitokrom P450 enzimleri ile metabolizmaya bağlı ilaç



etkileşimi beklenmez.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: X

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fötüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, SUVATİN tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). SUVATİN kullanan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa, tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

SUVATİN gebelik döneminde kontrendikedir.

##### **Laktasyon dönemi**

SUVATİN laktasyon döneminde kontrendikedir.

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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

SUVATİN'in araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, SUVATİN'in farmakodinamik etkilerine dayanarak araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Araç ve makine kullanılırken, 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 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).

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

**Endokrin hastalıkları:**

Yaygın: Diyabet<sup>1</sup>

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik.

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

**Deri ve deri altı doku bozuklukları:**

Yaygın olmayan: Pruritus, döküntü, ürtiker

**Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Miyopati (miyozit dahil) ve rabdomiyoliz

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

Yaygın: Asteni

<sup>1</sup> JUPITER çalışmasında (bildirilen genel sıklık rosuvastatinde %2. 8, plaseboda %2. 3'tür) çoğunlukla açlık gluozu düzeyi 100-125 mg/dl arasında olan hastalarda gözlenmiştir.

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

**Renal etkiler:**

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. 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 çalışma ve bu güne kadarki pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilerde, proteinüri ve akut veya 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 bağılı olarak CK düzeylerinde artış gözlenmiştir; bu durum vakaların çoğunda hafif, semptomsuz ve geçicidir. Eğer CK düzeyleri yükselirse (>5xULN), tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Karaciğer üzerine etkileri**

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin kullanan hastaların az bir kısmında doza bağılı olarak transaminaz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, vakaların çoğunda, hafif, semptomsuz ve geçici olmuştur.

**Diyabet:**

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c düzeylerinde artışlar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

**Pazarlama sonrası deneyimler**

Yukarıdaki advers etkilere ilaveten rosuvastatin ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerde aşağıdaki advers etkiler görülmüştür:

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Çok seyrek Polinöropati, hafıza kaybı

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Bilinmiyor Öksürük, dispne

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Bilinmiyor Diyare

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Çok seyrek Sarılık, hepatit  
Sevrek Hepatik transaminazlarda artış

**Deri ve deri altı doku bozukluklar:**

Bilinmiyor Stevens-Johnson sendromu

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Çok seyrek Artralji

**Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Çok seyrek Hematüri

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

Bilinmiyor Ödem

Bazı statinler ile aşağıdaki yan etkiler raporlanmıştır:

- Uykusuzluk ve kabus görme gibi uyku bozuklukları
- Seksüel bozukluk
- Depresyon

- Özellikle uzun dönem tedavide istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Hafıza kaybı

Rabdomiyolizin, ciddi böbrek olaylarının ve ciddi hepatik olayların (özellikle hepatik transaminazlarda artış) görülme sıklığı 40 mg'lık dozda daha fazladır.

### **Süpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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 grubu: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri  
ATC kodu: C10AA07

#### **Etki mekanizması:**

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

Rosuvastatin, LDL'nin karaciğere girişi ve katabolizmasını arttırmak suretiyle hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını 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. SUVATİN ayrıca, Apo B (ApoB), nonHDL-K, VLDL-K, VLDL ve TG'leri düşürür, ApoA-I'yi yükseltir (Bkz. Tablo 1).

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

**Tablo 1:** Primer hiperkolesterolemi (tip IIa ve IIb) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değışiklik)

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

SUVATİN 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:**

SUVATİN, ırk, cinsiyet veya yaşlarına bakılmaksızın hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili yetişkin hasta gruplarında ve diyabet hastaları gibi özel hasta gruplarında etkilidir.

Faz III çalışmalarından elde edilen havuzlanmış veriler, rosuvastatinin tip IIa ve tip IIb hiperkolesterolemi (ortalama taban LDL-K yaklaşık 185.6 mg/dL (4.8 mmol/L) hastalarının büyük bir kısmında, European Atherosclerosis Society-Avrupa Ateroskleroz Derneği-(EAS;1998) kılavuzu tedavi hedeflerine ulaşmada etkili olduğunu göstermiştir; rosuvastatin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %80'inde EAS'nin hedeflediği LDL-K düzeylerine (< 116 mg/dL) (<3 mmol/L) ulaşmıştır.

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 belirtilen LDL-K düzeylerine (<116 mg/dL) (<3 mmol/L) ulaşmıştır.

Zorunlu titrasyon yapılan açık 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 trigliseridlerin düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-K'nin yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

METEOR adı verilen çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, ortalama LDK-K değeri 154.5 mg/dL (4.0 mmol/L) olan subklinik-lu (Karotis intima media kalınlığına (KIMK) göre belirlenen) ve koroner arter hastalığında düşük riske sahip (10 yıllık Framingham riski <%10), yaşları 45-70 arasında olan 984 hasta, günde tek doz rosuvastatin 40 mg veya plasebo ile 2 yıl boyunca tedavi edilmek üzere randomize edilmişlerdir. Rosuvastatin KIMK artışını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde

yavaşlatmaktadır. Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalar ve plasebo verilen hastalar arasında, 12 karotid arter bölgesine ait maksimum KIMK değerindeki değişiklik oranındaki fark -0.0145 mm/yıl'dır (%95 güven aralığı -0.0196, -0.0093;  $p < 0.0001$ ). Plasebo ile görülen +0.0313 mm/yıl (%1.12/yıl ( $p < 0.0001$ )) ilerlemeye kıyasla rosuvastatin ile başlangıça göre kaydedilen değişim -0.0014 mm/yıl'dır (%-0.12/yıl (anlamli olmayan)). KIMK düşüşü ve kardiyovasküler olaylar riskinde azalma arasında direkt bir korelasyon 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

**Primer Korunmada Statinlerin Kullanımının Doğrulanması: Rosuvastatini Değerlendiren Bir Girişim Çalışmasında (JUPITER), rosuvastatin majör aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarının ortaya çıkması üzerindeki etkisi 17,802 erkekte ( $\geq 50$  yaş) ve kadında ( $\geq 60$  yaş) değerlendirilmiştir.**

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

Rosuvastatin grubunda, plasebo grubuna kıyasla LDL-kolesterol konsantrasyonu %45 ( $p < 0.001$ ) azalmıştır.

JUPITER'de araştırmacılar tarafından bildirilen diyabet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir; rosuvastatin grubundaki hastaların %2.8'i ve plasebo grubundaki hastaların %2.3'ü (HR: 1.27, %95 CI: 1.05-1.53,  $p = 0.015$ ).

JUPITER çalışmasında, başlangıça göre ortalama HbA1c açısından tedavi grupları arasındaki fark (plaseboya rosuvastatin) yaklaşık %0.1'dir.

Başlangıçtaki Framingham risk skoru  $> 20$  olan yüksek riskli kişilerden oluşan (1558) bir alt grubun post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisiyle plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ( $p = 0.028$ ). Olay oranındaki mutlak risk azalması 1000 hasta yılı başına 8.8'dir. Bu yüksek risk grubundan 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 orandan 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 miyalji (%7.6 rosuvastatin, %6.6 plasebo).

### **Pediyatrik popülasyon:**

Çift kör, randomize, çok merkezli, plasebo-kontrollü, 12 haftalık bir çalışmada (n= 176, 97 erkek ve 79 kadın) takiben 40 haftalık (n=173, 96 erkek ve 77 kadın), açık etiketli, rosuvastatin 14(17) doz-titrasyon fazı ile devam edildiğinde, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 10-17 yaş arası hastalarda (Tanner evre II-V, kızlarda ilk adetten en az 1 yıl sonra) günde 1 doz 5, 10 veya 20 mg rosuvastatin veya plasebo 12 hafta uygulanmış ve daha sonra hepsi 40 hafta süresince günde 1 doz rosuvastatin almıştır. Çalışma başlangıcında, hastaların yaklaşık %30'u 10-13 yaş arasındadır ve sırasıyla %17'si, %18'i, %40'ı ve %25'i Tanner II, III, IV ve V. evredeydi.

Plasebo için %0.7 olan değerle karşılaştırıldığında, 5, 10 ve 20 mg rosuvastatin ile LDL-K'de sırasıyla %38.3, %44.6 ve %50.0 azalma meydana gelmiştir.

40 haftalık, açık etiketli, hedefe doğru titrasyon yapıldığı dönemin sonunda, günde bir kere maksimum 20 mg'a kadar yapılan doz uygulaması ile 173 hastanın 70'inde (%40.5) değerlerin 2.8 mmol/l'nin altındaki LDL-K hedefine ulaşılmıştır.

52 haftalık çalışma tedavisinden sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Çocuklarda ve ergen hastalarda klinik çalışma deneyimi sınırlıdır ve rosuvastatinin ergenlik üzerindeki uzun süreli etkileri (>1 yıl) bilinmemektedir. Bu çalışma (n=176) seyrek advers ilaç olaylarının karşılaştırılması için uygun değildir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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

#### Doğrusallık:

Rosuvastatinin sistemik yararlanımı doz ile orantılı olarak artar. Günlük multipl dozlardan sonra farmakokinetik parametrelerde değişiklik yoktur.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaş ve cinsiyet:

Yaş ve cinsiyetin rosuvastatin farmakokinetiği üzerine klinik açıdan bir etkisi yoktur.

##### İrk:

Farmakokientik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastaların ortalama EAA ve Cmax değerlerinin, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında yaklaşık 2 kat yükseldiğini göstermiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin bu farklılıklara katkısı henüz belirlenmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, beyaz ırktan olanlar ve siyah gruplar arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik değişiklik ortaya çıkmamıştır.

##### Böbrek yetmezliği:

Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin, rosuvastatin ya da N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (KrKl<30 ml/dk) rosuvastatin plazma konsantrasyonu sağlıklı gönüllülere göre 3 kat, N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonu ise 9 kat artmıştır. Hemodiyalize giren hastalarda rosuvastatinin sabit durum plazma konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık %50 daha fazladır.

##### Karaciğer yetmezliği:

Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, Child-Pugh puanı 7 ve altında olan hastalarda rosuvastatinin sistemik yararlanımının arttığına ilişkin bir kanıt yoktur. Ancak Child-Pugh puanı 8 ve 9 olan 2 hastada rosuvastatinin sistemik yararlanımının Child-Pugh puanları daha düşük olan hastalara göre en az 2 kat arttığı gözlenmiştir. Child-Pugh puanları 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

##### Pediyatrik popülasyon:

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



### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Güvenliliğe ilişkin farmakolojik çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalar, insanlar üzerinde özel bir zararlı etkisinin olmadığını göstermiştir. hERG geni üzerine etkileri spesifik testlerle değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen, ancak hayvanlarda klinik maruziyet seviyesine benzer maruziyet seviyelerinde gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: Fare ve sıçanlarla yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında rosuvastatinin farmakolojik etkisine bağlı olarak histopatolojik karaciğer değişimleri gözlenmiştir. Bu değişimler, köpeklerle yapılan çalışmalarda safra kesesi üzerine etkilerle birlikte daha az önemli seviyede gözlenmiştir; maymunlarla yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir. Üreme üzerine toksisitesi farelerde, terapötik düzeyin çok üstünde olan maternal dozlarda, yavruların büyüklüğü ve ağırlıklarının azalması ve gebe hayvanın yaşam süresinin azalması ile kanıtlanmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Krospovidon  
Kalsiyumhidrojenfosfat dihidrat  
Mikrokristalin selüloz PH 102  
Laktoz monohidrat  
Magnezyum stearat  
Hidroksipropilmetilselüloz  
Mikrokristal selüloz  
Stearik asit 50  
Titanyum dioksit (E 171)  
Kırmızı demiroksit (E 172).

### **6.2. Geçimsizlik**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Kutuda, PVC-PE-PVDC opak/Al Blister 28, 84, 90 adet

### **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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

HELBA İLAÇ İÇ ve DIŞ SAN. TİC. LTD.ŞTİ.

Yenibosna Merkez Mah. 29 Ekim Cad.

İstanbul Vizyon Park A1 Plaza No:17/1

Bahçelievler/İSTANBUL

Telefon: (0 212) 465 09 46

Faks : (0 212) 465 09 47

e-mail : [helba@helba.com.tr](mailto:helba@helba.com.tr)

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/584

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

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**