

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSUCOR PLUS 5/5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Amlodipin besilat	6,93 mg (5 mg Amlodipin'e eşdeğer miktarda)
Rosuvastatin kalsiyum	5,21 mg (5 mg Rosuvastatin'e eşdeğer miktarda)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat DC (inek sütü kaynaklı)	247,86 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,21 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ROSUCOR PLUS (rosuvastatin ve amlodipin) hipertansiyon veya anjina ile dislipidemisi olan ve bu nedenle hem amlodipin hem de rosuvastatin ile tedavi edilmesi uygun olan hastalarda endikedir.

Hiperkolesteroleminin tedavisi:

Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz olduğu durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemili (Tip IIa dahil heterozigot ailesel hiperkolesterolemi) veya karma dislipidemili (Tip IIb) yetişkinler, adölesanlar ve 6 yaş ve üstü çocuklarda kullanılır.

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

Kardiyovasküler olaylardan korunma:

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

Esansiyel Hipertansiyon:

Kan basıncını kontrol altına almada tek başına ya da diğer antihipertansiflerle kombine olarak kullanılabilir.

Koronar Arter Hastalığı:

Kronik stabil anjina: Kronik stabil anjinanın semptomatik tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

Vazospastik ya da Prinzmetal Anjina:

Koronar damarlarda vazospazma bağlı gelişen anjina ataklarının tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

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

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

ROSUCOR PLUS günde bir kez alınmalıdır.

Amlodipin

Hipertansiyon ve anjina için mutad başlangıç dozu günde bir defa 5 mg'dır ve hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a artırılabilir.

Hipertansif hastalarda amlodipin; tiazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile kullanılmıştır. Anjina için; amlodipin anjinası olan ancak nitratlar ve/veya diğer uygun beta blokör dozlarına cevap vermeyen hastalarda monoterapi veya diğer antianjinal ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir.

Amlodipin ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde amlodipin dozunun ayarlanması gerekmez.

Rosuvastatin

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

Hiperkolestrolemiyinin tedavisi:

Rosuvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu, hem statin tedavisine yeni başlayan hastalarda hem de başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitöründen rosuvastatin tedavisine geçilen hastalarda günde bir defa 5 veya 10 mg'dır. Başlangıç dozunun seçimi, her bir hastanın kolesterol seviyesi, potansiyel advers etki riskleri kadar, gelecekteki kardiyovasküler risk de hesaba katılarak yapılmalıdır. Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. (Bkz. Bölüm 5.1). 20 mg'lık dozun üstündeki dozlarda uzman doktor (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 hiperkolestrolemili hastalarda (özellikle ailesel hiperkolestrolemili hastalar) düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4). 40 mg dozun, uzman (kardiyolog veya endokrinolog) gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi:

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

**Uygulama şekli:**

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir.

Hastalar tabletlerin çiğnenmemesi ve ezilmemesi konusunda uyarılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Amlodipin:

Amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyaliz edilemez.

Rosuvastatin:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <60 mL/dk) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda rosuvastatinin tüm dozları kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

Amlodipin:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz önerisi oluşturulmamıştır; bu nedenle doz seçimi dikkatle yapılmalıdır ve dozlama aralığının en düşük dozu ile başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde amlodipin farmakokinetiği çalışılmamıştır. Amlodipin kullanımına en düşük doz ile başlanmalıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz yavaş yavaş artırılmalıdır.

Rosuvastatin:

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). Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

ROSUCOR PLUS, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:**

Amlodipin

6-17 yaşlar arasındaki pediyatrik hipertansif hastalarda önerilen antihipertansif oral doz başlangıç dozu olarak günde bir kez 2,5 mg'dır. Dört hafta sonra hedeflenen kan basıncına ulaşamazsa doz,

günde 5 mg'a çıkarılabilir. Günde 5 mg'ın üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Bu ilaç ile amlodipinin 2,5 mg dozda uygulanması mümkün değildir. Amlodipinin 6 yaşın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

#### Rosuvastatin

Pediyatrik popülasyonda kullanımı sadece uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

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

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

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

Pediyatrik hastalarda doz titrasyonu, tedavi önerilerinde tavsiye edildiği üzere, bireysel yanıt ve tolerabiliteye göre yürütülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Rosuvastatin ile tedaviye başlamadan önce çocuklara ve ergenlere, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır.

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

Pediyatrik hastalarda 40 mg rosuvastatin kullanılması uygun değildir.

#### Çocuklar; 6 yaşından küçük olanlar:

Altı yaşından daha küçük çocuklarda kullanım için güvenlik ve etkinlik çalışılmamıştır. Bu sebeple, rosuvastatinin 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

##### Amlodipin:

Amlodipin, yaşlı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz artırımını dikkatle yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

##### Rosuvastatin:

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

## **Diğer**

### **İrk**

Rosuvastatin:

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

### **Genetik polimorfizmler**

Rosuvastatin:

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

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

Rosuvastatin:

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

### **Eş zamanlı tedavi**

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

ROSUCOR PLUS, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatine, amlodipine, dihidropiridinlere (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür) veya ROSUCOR PLUS'ın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Şiddetli hipotansiyon,
- Şok (kardiyojenik şok dahil),
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz),
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik stabil olmayan kalp yetmezliği,
- 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 klirensi < 30 mL/dk),
- Miyopatisi olan hastalarda,
- Eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

ROSUCOR PLUS lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

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

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

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

Amlodipin

Genel

Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (New York Kalp Cemiyeti - NYHA III ve IV) plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışmada, rapor edilen pulmoner ödem insidansı amlodipin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokörleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım:

Tüm diğer kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi, amlodipinin yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri oluşturulmamıştır. Amlodipin bu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Yaşlı hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)

Böbrek yetmezliğinde kullanım:

Bu hastalarda amlodipin normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipinin plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler böbrek yetmezliğinin derecesiyle korele değildir. Amlodipin diyaliz edilemez.

Rosuvastatin

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. 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. Rosuvastatinin 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) ve birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan 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 ( $>5xULN$ ) 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, 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 herhangi bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü ya da fibrat (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi

- Alkol bağımlılığı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (Bkz. Bölüm 4.2, 4.5 ve 5.2)
- Fibratlarla (gemfibrozil, fenofibrat gibi) birlikte 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, sebebi bilinmeyen kas ağrıları, zayıflığı veya ani kramplar, özellikle ateş veya halsizlik ile birlikte görüldüğünde derhal hekime bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastaların CK düzeyleri ölçülmelidir. CK düzeyleri önemli ölçüde yükselirse ( $>5xULN$ ) veya müsküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise ( $CK \leq 5xULN$  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 ya da başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir. Rosuvastatin dahil statin tedavisi sırasında veya sonrasında 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 birlikte 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 dahil fibrik asit türevlerini, 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 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 dozunun bir fibratla (gemfibrozil, fenofibrat gibi) birlikte kullanılması 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, rosuvastatin 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 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-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin, fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikâyesi olanlarda 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 artan hepatik transaminazlar) 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 inhibitörleri

Ritonavir ile kombinasyon halindeki çeşitli proteaz inhibitörlerini rosuvastatin ile eş zamanlı olarak kullanan hastalarda rosuvastatinin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir. Hem proteaz inhibitörlerini kullanan HIV hastalarında rosuvastatin ile lipid düzeylerinin düşürülmesindeki yarar hem de proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda rosuvastatin tedavisine başlandığında ve rosuvastatin dozu yükseltilirken 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/m<sup>2</sup>, trigliseritlerde artış, hipertansiyon) ulusal kılavuzlara göre klinik ve biyokimyasal açıdan izlenmelidir. Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) olan hastalarda, rosuvastatin tedavisi artan diyabet riski ile ilişkilidir.

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

#### Pediyatrik popülasyon

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

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

Bu tıbbi ürün laktoz (inek sütü kaynaklı) ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

##### Amlodipin

##### Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

##### CYP3A4 inhibitörleri:

Güçlü veya orta CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol grubu antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipinin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecede yükselterek hipotansiyon riskini arttırabilir. Bu farmakokinetik değişikliklerin klinik anlamlılığı yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir.

##### CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

##### Greyfurt suyu:

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

##### Dantrolen (infüzyon):

Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte

ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile, malign hipertermi şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

#### Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkisi, antihipertansif özellikleri olan diğer ilaçların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

#### Takrolimus:

Farmakokinetik mekaniği tam olarak bilinmese de takrolimus ve amlodipin eş zamanlı kullanıldığında takrolimusun kan seviyesinde artma riski vardır. Takrolimusun toksisitesinden korunmak için, takrolimus ile tedavi gören hastalarda amlodipin kullanılması durumunda, takrolimusun kandaki seviyesi izlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda takrolimus için doz ayarlaması yapılmalıdır.

#### Rapamisin (mTOR) İnhibitörlerinin Mekanik Hedefi

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile, amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

#### Siklosporin:

Siklosporin ve amlodipin arasında, siklosporinin konsantrasyonunda kararsız artışlar (ortalama %0 - %40) gözlenen renal transplant hastaları haricinde, sağlıklı gönüllüler veya başka bir popülasyonda ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Amlodipin kullanan renal transplant hastalarında siklosporin seviyesinin izlenmesine dikkat edilmeli ve eğer gerekli ise siklosporinin dozu düşürülmelidir.

#### Simvastatin:

Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

Klinik etkileşim çalışmalarında amlodipin; atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

#### Rosuvastatin

#### Rosuvastatin ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin rosuvastatin üzerindeki etkileri

#### Taşıyıcı protein inhibitörleri:

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

#### Siklosporin:

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

#### Proteaz inhibitörleri:

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

#### Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar:

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

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre, fenofibrat ile farmakokinetik yönden bir etkileşim beklenmez, ancak farmakodinamik etkileşim olabilir. Gemfibrozil, fenofibrat, diğer fibratlar ve niasinin (nikotinik asit) lipid düşürücü dozları (1 g/gün veya daha yüksek dozlar), HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini arttırmaları, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. Rosuvastatinin 40 mg dozunun bir fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat gibi) ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

#### Ezetimib:

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

#### Antiasitler:

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

#### Eritromisin:

Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA(0-t) değerinde %20,  $C_{maks}$

değerinde ise %30 azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisinin bağırsak motilitesini artırmasına bağlı olabilir.

Sitokrom P450 enzimleri:

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

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

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

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

Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi	Rosuvastatin doz rejimi	Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik*
Siklosporin 75 mg BID ila 200 mg BID, 6 ay	10 mg OD, 10 gün	7,1 kat ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 gün	10 mg, tek doz	3,1 kat ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7gün	10 mg, tek doz	2,8 kat ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 gün	20 mg OD, 7 gün	2,1 kat ↑
Klopidogrel 300 mg yükleme, takiben 24 saatte, 75 mg	20 mg, tek doz	2 kat ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 gün	80 mg, tek doz	1,9 kat ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 gün	10 mg, tek doz	1,6 kat ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 gün	10 mg OD, 7 gün	1,5 kat ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 gün	10 mg, tek doz	1,4 kat ↑
Dronedaron 400 mg BID	Mevcut değildir	1,4 kat ↑

İtrakonazol 200 mg OD, 5 gün	10 mg, tek doz	1,4 kat ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 gün	10 mg, OD, 14 gün	1,2 kat ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 gün	10 mg, tek doz	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 gün	40 mg, 7 gün	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 gün	10 mg, tek doz	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 gün	10 mg, 7 gün	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 gün	20 mg, tek doz	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 gün	80 mg, tek doz	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 gün	80 mg, tek doz	↔
Eritromisin 500 mg QID, 7 gün	80 mg, tek doz	%20 ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 gün	20 mg, tek doz	%47 ↓

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

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

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

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

#### Rosuvastatinin birlikte kullanıldığı tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Vitamin K antagonistleri:

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, vitamin K antagonistleri (örneğin varfarin veya bir diğer kumarin antikoagülanı) kullanan hastalarda rosuvastatin tedavisine başlandığında veya rosuvastatin dozu yükseltirirken 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 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:

**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 rosuvastatin tedavisi kesilmelidir. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### **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)**

ROSUCOR PLUS 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**

Amlodipin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim / ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır.

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

ROSUCOR PLUS, gebelik döneminde kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında

tahmini olarak %3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

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

ROSUCOR PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertiliteye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sığıan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

Rosuvastatinin hayvan çalışmasında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

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

Rosuvastatinin araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır; ancak rosuvastatinin farmakodinamik etkilerine dayanarak araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Bununla birlikte, amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine minör veya orta derece etkisi olabilir. Eğer ROSUCOR PLUS alan hastalarda sersemlik, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme yeteneği bozulabilir. Araç ve makine kullanırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle tedavinin başında olmak üzere dikkatli olunması önerilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Amlodipin

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, ayak bileği ödemi (şişmesi) ve yorgunluk olmuştur.

Aşağıdaki yan etkiler şu sıklıklarla gözlenmiştir:

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 ( $< 1/10.000$ ) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

### **Bağıışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Hiperglisemi

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon

Seyrek: Konfüzyon

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)

Yaygın olmayan: Tremor, tat almada bozulma, senkop, hipoestezi, parestezi

Çok seyrek: Hipertoni, periferik nöropati

## **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu (diplopi dahil)

## **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

## **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)

Yaygın olmayan: Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü

## **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

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

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Öksürük, rinit

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil)

Yaygın olmayan: Kusma, ağız kuruluğu,

Çok seyrek: Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit

## **Hepato-biliyer hastalıklar**

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestaz ile uyumlu)

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, döküntü, eksanlem, ürtiker

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık  
Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz

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

Yaygın: Ayak bileği şişmesi, kas krampları  
Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, sırt ağrısı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrara çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İmpotens, jinekomasti

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

Çok yaygın: Ödem  
Yaygın: Yorgunluk, asteni  
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, kırıklık hali, ağrı

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

### **Rosuvastatin**

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Trombositopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

### **Endokrin hastalıkları**

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

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Depresyon

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

Bilinmiyor: Uyku bozuklukları (uykusuzluk ve kabuslar dahil), periferel nöropati

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

Bilinmiyor: Öksürük, dispne

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Diyare

## **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pirürit, döküntü, ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

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

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Miyopati (miyozit dahil) ve rabdomiyoliz

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

<sup>1</sup> Sıklık, risk faktörlerinin (açlık kan glukoz düzeyi  $\geq 100$  mg/dL (5,6 mmol/L), VKİ  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, trigliserit artışı, hipertansiyon öyküsü).

Jüpiter çalışmasında çoğunlukla açlık kan şekeri 100-125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) olan

hastalarda gözlemlenmiştir.

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, dozun 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 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 yapılan 52 haftalık bir klinik çalışmada, egzersiz veya artan fiziksel aktiviteyi takiben izlenen >10xULN 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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Amlodipin

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Semptomlar

Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Tedavi

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir.

Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

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: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, diğer ilaçlar ile kombinasyonları

ATC Kodu: C10BX09

## Amlodipin

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin anjina pektoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyelleri dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığından, kalbin yükünün hafifletilmesi, miyokart enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.
2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyellerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarda oksijen ulaşımını arttırmaktadır.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Anjinalı hastalarda amlodipinin günde tek doz uygulanması, toplam egzersiz zamanını, anjina başlangıcı için geçen süreyi, 1 mm ST segmenti çökmesi görülmesine kadar geçen süreyi uzatır ve hem anjina atak sıklığını hem de nitrogliserin tablet tüketimini azaltır.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1.997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir: Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT) çalışması. Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanısıra, bu hastaların 655'i plasebo, 673'ü enalapril 10-20 mg ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

<b>Tablo 2. CAMELOT'ta Önemli Klinik Sonuçların İnsidansı</b>					
<b>Klinik Sonuç</b>	<b>Kardiyovasküler olay oranı No. (%)</b>			<b>Amlodipin vs. plasebo</b>	
	<b>Amlodipin</b>	<b>Plasebo</b>	<b>Enalapril</b>	<b>Risk oranı (%95 Güven Aralığı- GA)</b>	<b>P değeri</b>
<u>Primer sonlanım noktası</u>					
Kardiyovasküler yan etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
<u>Bireysel bileşenler</u>					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37
İnme veya geçici iskemik atak	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,5 (0,19 – 1,32)	0,15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	0,27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Resusitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5 – 13,4)	0,24

#### *Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım*

NYHA Sınıf II - IV kalp yetersizliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar amlodipinin; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III-IV kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipinin kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ADE inhibitörleri, digital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında

artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetersizliğinin ağırlaşma insidansında anlamlı bir fark olmamıştır.

### *Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)*

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2,5-10 mg/gün) ve lisinoprili (anjyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretigi olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart infarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), sigara içme (%21,9).

Primer sonlanım noktası, ölümcül KAH ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,98 %95 GA [0,9-1,07] p=0,65. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10,2'ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Ayrıca, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,2.

### *Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 yaşlar arası)*

Predominant olarak sekonder hipertansiyonu olan 6-17 yaşlar arasındaki 268 çocuğu içeren bir çalışmada 2,5 mg ve 5 mg dolarda amlodipin plasebo ile karşılaştırılmış, her iki dozun da plaseboya göre belirgin olarak sistemik kan basıncını plasebodan daha fazla azalttığı görülmüştür. İki doz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Amlodipinin büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerine uzun dönem etkileri çalışılmamıştır. Yetişkin dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çocukluk döneminde amlodipin tedavisinin uzun dönem etkisi de gösterilmemiştir.

### **Rosuvastatin**

Etki mekanizması:

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

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

Farmakodinamik etkiler:

Rosuvastatin, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseritleri düşürür, HDL kolesterolü yükseltir. Rosuvastatin ayrıca, ApoB, nonHDL-K, VLDL-K, VLDL ve TG'leri düşürür, ApoA-I'ü yükseltir (Bkz. Tablo 3).

Rosuvastatin, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDL-K, 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 güvenilirlik:

Rosuvastatin, ırk, cinsiyet veya yaşlarına bakılmaksızın 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; 10 mg rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların %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, 20-40 mg rosuvastatine 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 HDLK'nin yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

METEOR adı verilen çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, ortalama LDK-K değeri 154,5 mg/dL (4 mmol/L) olan subklinik aterosklerozlu (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 40 mg rosuvastatin 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 başlangıca göre kaydedilen değişim - 0,0014 mm/yıl'dır (% -0,12/yıl (anlamlı olmayan). KIMK düşüşü ve kardiyovasküler olaylar riskinde azalma arasında direkt bir korelasyon olduğu henüz gösterilmemiştir. METEOR çalışmasında çalışılan popülasyon düşük koroner kalp hastalığı riskine sahiptir ve 40 mg rosuvastatinin hedef popülasyonunu temsil etmemektedir. 40 mg'lık doz sadece yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ciddi hiperkolesterolemili hastalarda reçete edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Primer Korunmada Statinlerin Kullanımının Doğrulanması: Rosuvastatini Değerlendiren Bir Girişim Çalışmasında (JUPITER), rosuvastatinin majör aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarının ortaya çıkması üzerindeki etkisi 17.802 erkekte ( $\geq 50$  yaş) ve kadında ( $\geq 60$  yaş) değerlendirilmiştir.

Çalışmanın katılımcıları günde bir kez plasebo (n=8.901) veya 20 mg rosuvastatin (n=8.901) 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 (1.558) 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 1.000 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 9.302 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 1.000 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) değerinin 108 mg/dL(2,8 mmol/L)'nin altındaki LDL-K hedefine ulaşılmıştır.

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

Rosuvastatin 2 yıllık, açık etiketli, hedefe doğru titrasyon yapılan, yaşları 6 ila 17 arasında olan (88 erkek ve 110 kız çocuğu, Tanner evre <II-V) , heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 198 çocukta da çalışılmıştır. Tüm hastalarda başlangıç dozu günde bir kez 5 mg 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'ti (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, aprazlamalı bir çalışmada günde bir defa uygulanan 20 mg'nin plasebo ile karşılaştırılmasıyla homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen 14 ocuk 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.

Açık etiketli zorunlu titrasyon çalışmasına katılmış olan homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen ve değerlendirilebilir durumda olan 7 ocuk 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 ocuk 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 Bölüm 4.2'ye bakınız).

## **5.2. Farmakokinetik zellikler**

### **Genel zellikler:**

#### Emilim:

Amlodipin

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6-12

saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım %64-80 arasında hesaplanmıştır.

Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Rosuvastatin

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

Dağılım:

Amlodipin

Dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır.

*In vitro* çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Rosuvastatin

Rosuvastatin, kolesterol sentezi ve LDL-K klirensinin 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:

Amlodipin

Kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7-8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

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:

Amlodipin

Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35-50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

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 yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz. Ortalama geometrik plazma klirensi 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:

Amlodipin

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaş ve cinsiyet:

Amlodipin

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klirensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründeki artış, çalışılan hasta yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Rosuvastatin

Yaş ve cinsiyetin rosuvastatinin farmakokinetiği üzerine klinik açıdan yetişkinlerde bir etkisi yoktur. Rosuvastatinin heterozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar ve ergenlerdeki farmakokinetiği, yetişkin gönüllülerdekine benzerdir (bakınız aşağıdaki “pediyatrik popülasyon”).

##### İrk:

Amlodipin

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastaların ortalama EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinin, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında, 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:

Amlodipin

Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri böbrek yetmezliğinin derecesiyle ilişkili değildir.

## 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 (KrK1 <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:

### Amlodipin

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına dair çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'luk bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klirensine sahiptir.

## Rosuvastatin

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'dan fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

## Genetik polimorfizmler:

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

## Pediyatrik popülasyon:

### Amlodipin

Günde bir veya iki kez olacak şekilde 1,25 ila 20 mg arasında amlodipin alan 1 ile 17 yaş arası (34 hasta 6-12 yaş arası ve 28 hasta 13-17 yaş arası) 74 hipertansif çocukta bir popülasyon farmakokinetik çalışması yapılmıştır. 6-12 yaş arası çocuklarda ve 13-17 yaş arasındaki adolesanlarda tipik oral klirens (CL/F) sırasıyla erkeklerde 22,5 ve 27,4 L/sa ve dişilerde 16,4 ve 21,3 L/sa olarak bulunmuştur. Bireyler arası maruziyette yüksek değişkenlik gözlenmiştir. 6 yaş altındaki çocuklarda raporlanan veriler sınırlıdır.

## 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 güvenlilik verileri

Amlodipin

Üreme toksikolojisi:

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinojenez:

İki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg/m<sup>2</sup> olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı\*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenez:

Mutajenez çalışmalarında, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı\*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testesteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

\*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

Rosuvastatin

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

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat DC (inek sütü kaynaklı)

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry II 85G32342 Yellow\*

\*İçeriği:

- Titanyum dioksit (E171)
- Sarı demir oksit (E172iii)
- Siyah demir oksit (E172i)
- Kinolin sarısı (E104)
- PVA
- Talk
- Polietilen glikol
- Lesitin (Soya) (E322)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

30 ve 90 film kaplı tablet Alu/Alu blister ambalaj içerişinde 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 481 61 11

E-mail: info@celtisilac.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

249/83

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

İlk ruhsat tarihi: 15.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi: 23.10.2018

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**