

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSALİN 10/40 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Ezetimib	10.00 mg
Rosuvastatin kalsiyum (40 mg rosuvastatine eşdeğer)	41,667 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz	276,683 mg
Kroskarmelloz Sodyum	8,00 mg

İçerikte bulunan laktoz hakkında uyarı için, ayrıca bölüm 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Pembe renkli, yuvarlak film kaplı tabletler

### 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 Ila dahil ancak heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmayan) 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:**

Hasta ROSALİN almadan önce standart kolesterol düşürücü diyetle başlatılmalı ve ROSALİN ile tedavi sırasında bu diyetle devam ettirilmelidir. Dozaj başlangıçtaki LDL-K düzeyine, önerilen tedavi hedefine ve hastanın yanıtına göre bireyselleştirilmelidir.

Doz aralığı günde 10/5 mg –10/40 mg arasındadır. Önerilen klasik başlangıç dozu günde 10/10 mg'dır. LDL-K'de daha az agresif azaltıma gereksinimi olan hastalarda tedaviye günde 10/5 mg ile başlanması düşünülebilir. LDL-K'de daha fazla azaltıma gereksinimi olan hastalarda (%55'den daha fazla) tedaviye günde 10/40 mg ile başlanılabilir. ROSALİN'e başlanmasından veya titrasyonundan sonra, lipid düzeyleri 2 veya daha fazla hafta sonra incelenerek gerekirse doz ayarlaması yapılabilir.

### **Uygulama şekli:**

ROSALİN ağızdan kullanım içindir.

ROSALİN, yeterli miktarda sıvı ile birlikte alınmalıdır. Tabletler çiğnenmemelidir.

ROSALİN aç ya da tok karına günde tek doz olarak alınmalıdır.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 ml/dak) başlangıç dozu olarak 10/5 mg önerilir. Günlük doz 10/10 mg'ı geçmemelidir. 10/40 mg doz, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, ROSALİN'in tüm dozları kontrendikedir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif (Child-Pugh skor 5-6) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir. Orta (Child-Pugh skor 7-9) ve şiddetli (Child Pugh skor >9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda ezetimib tedavisi önerilmez.

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. Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. ROSALİN, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda rosuvastatinin etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir. Deneyimler, homozigot ailesel hiperkolesterolemili az sayıda çocuk (8 yaş ve üzeri) üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlıdır. Bu nedenle ROSALİN'in çocuklarda kullanımı önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

70 yaş ve üzeri hastalarda başlangıç dozu olarak 10/5 mg önerilir.

#### **İrk:**

Asya kökenli kişilerde, sistemik maruziyette artış görülmüştür. Asya kökenli hastalar için önerilen başlangıç dozu 10/5 mg'dır. 10/40 mg doz, bu hastalarda kontrendikedir.

#### **Miyopatiye yatkınlığı olan hastalar:**

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörler olan hastalarda başlangıç dozu olarak 10/5 mg önerilir. 10/40 mg doz, bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

ROSALİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir

- Ezetimib, rosuvastatin veya ROSALİN'in içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda
- Rosuvastatinle birlikte uygulanması serum transaminaz seviyelerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz seviyesinde normal seviyenin üst limitinin 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak)
- Miyopatisi olan hastalarda
- Birlikte siklosporin kullanan hastalarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde
- Doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

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

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

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

Ezetimib ile ilişkili

Karaciğer enzimleri

Ezetimib ile birlikte statin alan hastalarla gerçekleştirilen kontrollü eş zamanlı uygulama çalışmalarında ardışık transaminaz yükselmeleri ( $3 \geq x$  ULN) gözlenmiştir. Ezetimib statinle birlikte uygulandığında, tedavinin başlangıcında ve tavsiye edilen statine göre karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.8)

İskelet kası

Pazarlama sonrası, ezetimib kullanımına bağlı olarak miyopati ve rabdomiyoliz olayları bildirilmiştir. Rabdomiyoliz geliştiği görülen hastaların birçoğunun statinle birlikte ezetimib kullandığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, rabdomiyoliz çok nadir olarak ezetimib monoterapisiyle ve ezetimibin rabdomiyoliz riskini arttırdığı bilinen diğer ilaçlara eklenmesiyle oluştuğu bildirilmiştir. Kas semptomlarına dayanarak miyopatiden şüphelenilirse veya kreatin fosfokinaz (CPK) seviyesinin  $>10 \times$  ULN olduğu doğrulanırsa, ezetimib, herhangi bir statin türevi veya bu ilaçlardan herhangi birini birlikte alan hastaların tedavisi derhal sonlandırılmalıdır. Ezetimib tedavisi başlangıcında hastalar miyopati gelişme riskine karşı ve ani gelişen açıklanamayan kas ağrısı, duyarlılık veya zayıflık durumlarını bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ezetimibe maruz kalma artışına bağlı olarak bilinmeyen etkileri nedeniyle bu hastalarda ROSALİN önerilmemektedir.

### Pediyatrik hastalar (10-17yaş)

Heterozigot ailesel hiperkolesterolü olan 10-17 yaşları arasındaki adölesan erkek ve kızlarda (ilk menstruasyonundan en az 1 yıl sonra) gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmada simvastatin ile ezetimibin birlikte kullanımının etkinliği ve güvenirligi değerlendirilmiştir.

Bu limitli kontrollü çalışmada, genel olarak adölesan erkek veya kızların gelişimi veya seksüel olgunlaşması üzerine saptanabilir bir etki veya kızların menstrual döngü süresi üzerine etki etmemiştir. Bununla birlikte, 33 haftadan daha uzun süren ezetimib tedavisi periyodunun gelişme veya seksüel olgunlaşma üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda günlük 40 mg üzerindeki simvastatin dozu ile ezetimibin birlikte kullanımının etkinliği ve güvenirligi araştırılmamıştır.

Ezetimib, 10 yaşın altındaki hastalarda veya menstruasyon öncesi kızlarda araştırılmamıştır.

Ergenlik döneminde olan 17 yaşın altındaki hastalarda hastalığa yol açma ve hastalığa bağlı ölüm oranının azaltılması üzerine ezetimibin uzun süreli etkisi araştırılmamıştır.

### Fibratlar

Ezetimib ile fibratların birlikte kullanımının etkinliği ve güvenirligi belirlenmemiştir. Ezetimib ve fenofibrat alan hastalarda kolelitiazisden şüphelenildiğinde, safra kesesi araştırılmalı ve tedavi sonlandırılmalıdır.

### Siklosporin

Siklosporin ile birlikte ezetimib tedavisine başlanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Ezetimib ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir.

### Antikoagülanlar

Ezetimib varfarine, diğer bir kumarin antikoagülanı, veya fluindiona eklendiğinde, INR (Uluslararası normalize oran) uygun bir şekilde izlenmelidir.

### Böbrekle ilgili etkiler

Rosuvastatinin yüksek dozları, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testi) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Proteinüri akut ya da ilerleyen böbrek hastalığının belirtisi değildir. Pazarlama sonrası kullanımda ciddi böbrek vakaları için bildirilen oran, 40 mg dozda daha yüksektir. ROSALİN ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

## Diabetes Mellitus

Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan hastalarda, rosuvastatin tedavisi artan diabet riski ile ilişkilidir.

## İskelet kası üzerine etkileri

Rosuvastatinin tüm dozları ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarla tedavi edilen hastalarda, iskelet kası üzerine miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz gibi etkiler bildirilmiştir. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan rabdomiyoliz oranı, onaylanmış yüksek dozlarda 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 kinaz'ın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ( $>5 \times \text{ULN}$ ) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin  $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$  olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

## Tedaviden önce

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

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Birlikte fibrat kullanımı

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

Tedavi sırasında

Hastalar, özellikle ateş ve halsizlik ile birlikte tuhaf kas ağrıları veya zayıflığı görüldüğünde, derhal doktora bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda CK seviyeleri mutlaka ölçülmelidir. Eğer CK seviyeleri önemli ölçüde yükseldiyse ( $>5 \times \text{ULN}$ ) veya kas semptomları şiddetliyse ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa ( $\text{CK} \leq 5 \times \text{ULN}$  olsa bile) tedavi sonlandırılmalıdır. Eğer semptomlar kaybolur ve CK seviyeleri normale dönerse, etkili en düşük dozun kullanılması ve hastanın yakından izlenmesi koşuluyla ROSALİN tedavisinin yeniden başlatılması veya başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörünün kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK seviyelerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.

HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini, gemfibrozil gibi fibrik asit türevleri, siklosporin, nikotinik asit, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri ve makrolid antibiyotiklerle birlikte kullanan hastalarda miyozit ve miyopati insidansının arttığı görülmüştür. Gemfibrozil, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırır. Bu nedenle, gemfibrozil ve ROSALİN kombinasyonu önerilmez.

ROSALİN'in fibratlar ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid seviyelerinde daha fazla artış sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı değerlendirilmelidir. ROSALİN 10/40'lık dozunun fibratlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Miyopati ya da rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimi düşündürecek akut, ciddi durumlarda (örneğin; sepsis, hipotansiyon, majör cerrahi girişim, travma, şiddetli metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları veya kontrolsüz nöbetler) hiçbir hastada rosuvastatin kullanılmamalıdır.

Karaciğer üzerine etkileri

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

ROSALİN tedavisine başlanmadan önce ve başlandıktan sonra takip eden 3 ayda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Eğer serum transaminaz seviyeleri normal üst limitin 3 katından fazla ise, rosuvastatin tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır.

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

### *Irk*

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli kişiler beyaz ırka mensup kişilerle karşılaştırıldığında, maruziyette bir artış olduğunu gösterir (bkz. bölüm 4.2).

### **Proteaz İnhibitörleri**

Proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Her bir ROSALİN 10/40 mg film kaplı tablette 276,683 mg laktoz vardır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

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

### **Ezetimib ile bağlantılı etkileşimler**

Ezetimib ile etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekteştirilmiştir.

Prelinik çalışmalarda, ezetimibin sitokrom P450 ilaç metabolize eden enzimleri indüklemediği gösterilmiştir.

Sitokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ve 3A4 ya da N-asetiltransferaz ile metabolize olduğu bilinen ilaçlarla ezetimib arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

Ezetimib statinle verildiğinde dapsonun, dekstrometorfanın, digoksinin, oral kontraseptiflerin (etinil östradiol ve levonorgestrel), glipizidin, tolbutamidin, midazolamın ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Ezetimib ile birlikte simetidin verildiğinde, ezetimibin biyoyararlanımı üzerinde etki oluşturmamıştır.

### **Antasitler**

Ezetimib ile birlikte antasit verildiğinde, ezetimibin emilim hızı azalmış ancak ezetimibin biyoyararlanımı üzerinde bir etki oluşmamıştır. Emilim hızının azalmasının klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemiştir.

## Kolestiramin

Ezetimib ile birlikte kolestiramin uygulanişı, toplam ezetimibin (ezetimib + ezetimib glukuronid) ortalama EAA'sını yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Ezetimibin kolestiramine eklenmesinden dolayı LDL-K seviyelerinin düşüşündeki artış, bu etkileşimle hafifleyebilir.

## Fibratlar

Fenofibrat ve ezetimib alan hastalarda doktorlar, kolelitiyazis ve safra kesesi hastalığı olası oluşma riskinin farkında olmalıdırlar. Ezetimib veya fenofibrat alan hastalarda kolelitiyazisten şüphelenilmesi durumunda, safra kesesi araştırmaları yapılmalı ve tedavi sonlandırılmalıdır. Ezetimibin fenofibrat ya da gemfibrozil ile birlikte uygulanması toplam ezetimib konsantrasyonunu sırasıyla yaklaşık 1.5 ve 1.7 kat artırmıştır. Ezetimibin diğer fibratlarla birlikte uygulanması çalışılmamıştır. Fibratlar, safraya kolesterol salgılanmasını artırarak kolelitiyazise yol açabilir. Hayvan çalışmalarında (tüm türlerde değil), ezetimib safrakesesi safrasında kolesterolü artırmıştır. Ezetimibin terapötik kullanımıyla ilişkili olarak litojenik risk göz ardı edilmemelidir.

## Statinler

Ezetimib ile atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin veya rosuvastatin arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

## Siklosporin

Böbrek transplantasyonu yapılan, kreatinin klerensi >50 mL/dak olan ve stabil siklosporin dozu alan sekiz hastadaki bir çalışmada, ezetimibin tekli 10 mg dozu total ezetimibin ortalama EAA'sında başka bir çalışmadaki sağlıklı kontrol popülasyonuna (n=17) göre 3.4 kat (aralık: 2.3-7.9 kat) artışa yol açmıştır. Farklı bir çalışmada, siklosporin dahil çok sayıda ilaç alan, şiddetli böbrek yetmezliği olan ve böbrek transplantasyonu yapılmış bir hastanın (kreatinin klerensi 13.2 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) total ezetimib yararlanımında eş zamanlı kontrollere göre 12 kat artış gösterilmiştir. 12 sağlıklı kişiyle gerçekleştirilen 8 günlük 2 periyotlu çapraz geçiş çalışmasında, günlük 20 mg ezetimib ile birlikte 100 mg tek doz siklosporin kullanımının 7. gününde tek doz 100 mg siklosporinin tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında EAA'da %15'lik bir artış meydana gelmiştir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ezetimibin siklosporinle birlikte kullanımında ezetimibin siklosporin maruziyeti üzerindeki etkisini gösteren bir çalışma kurulmamıştır. Siklosporin tedavisiyle birlikte ezetimib tedavisine

başlanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Ezetimib ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir.

#### Antikoagülanlar

Sağlıklı 12 yetişkin bireyle gerçekleştirilen bir çalışmada antikoagülanlarla birlikte ezetimibin (günde 10 mg) birlikte uygulanması varfarinin biyoyararlanımı ve protrombin zamanı üzerinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmemiştir. Bununla birlikte, Ezetimibin varfarine veya fluindiona eklenmesinin hastalarda “Uluslar arası normalize oran (INR)” oranlarını arttırdığına dair pazarlama sonrası raporlar bildirilmiştir. Ezetimib varfarine, diğer bir kumarin antikoagülan olan fluindiona eklendiğinde, INR izlenmelidir.

#### Rosuvastatin ile bağlantılı etkileşimler

##### Siklosporin

Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldıklarında, rosuvastatinin eğri altındaki alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur.

Rosuvastatin ve siklosporinin birlikte kullanılması, siklosporinin plazma konsantrasyonlarını etkilemez.

##### K vitamini antagonistleri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, eş zamanlı K vitamini antagonistleri (örn. varfarin) kullanan hastalarda rosuvastatin tedavisine başlanırken veya doz yükseltirken Uluslararası normalize oran (INR) düzeyi yükselebilir. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR değerini düşürür. Böyle durumlarda, INR'nin izlenmesi önerilir.

##### Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar

Rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde 2 kat artışla sonuçlanmıştır. Spesifik etkileşim çalışmalarından elde edilen veriler baz alındığında, 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 arttırmaları, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. Rosuvastatinin 40 mg dozunun bir fibrat ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır. Maksimum doz 10 mg/gün'dür.

### Proteaz inhibitörleri

Etkileşim mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, proteaz inhibitörünün birlikte kullanımı, rosuvastatin maruz kalmayı büyük ölçüde artırır. Bir farmakokinetik çalışmada, 20 mg rosuvastatin ve iki proteaz inhibitörünün (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) kombinasyon ürününün sağlıklı gönüllülere birlikte uygulanması, rosuvastatin kararlı hal EAA(0-24) ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla 2 kat ve 5 kat artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, proteaz inhibitörü kullanan HIV'li hastalarda rosuvastatinin birlikte kullanımı önerilmez.

### Antasidler

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

### Kolestiramin ve kolestipol

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

### Eritromisin

Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA (0-t) değerinde %20 ve  $C_{maks}$  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 norgestrel'in EAA değerlerinin sırasıyla %26 ve %34 yükselmesine neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır. Rosuvastatin ve hormon replasman tedavisinin birlikte uygulandığı hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır, bu nedenle benzer bir etki dışlanamaz. Ancak bu kombinasyon, klinik çalışmalarda, kadınlarda yaygın olarak kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.

### Diğer ilaçlar

Spesifik etkileşim çalışmaları baz alındığında, digoksin ile klinik etki ile bağlantılı bir ilaç etkileşimi beklenmez.

## Sitokrom P450 enzimleri

İn vitro ve in vivo çalışma sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör veya indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ek olarak, rosuvastatin bu izoenzimlerin zayıf bir substratıdır. Rosuvastatin ve flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) veya ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) arasında klinik olarak bağlantılı bir etkileşim gözlenmemiştir. Rosuvastatin ve itrakonazolun (CYP3A4 inhibitörü) birlikte uygulanması rosuvastatinin EAA değerinde %28'lik bir yükselmeye neden olmuştur. Bu küçük yükselme klinik olarak anlamlı değildir. Bu nedenle, sitokrom P450 kaynaklı metabolizma sonucu oluşan bir ilaç etkileşimi beklenmez.

Alkol ve yiyeceklerle etkileşim:

Alkol: Potansiyel hepatik etkilerinden dolayı aşırı alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.

Yiyecek: Her 600 mg kırmızı maya pirinci, tahminen 2.4 mg lovastatin içerir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

### Gebelik dönemi

ROSALİN'in içeriğindeki rosuvastatinin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetus gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler,

ROSALİN tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. ROSALİN kullanıldığı sırada gebe kalındığında tedaviye derhal son verilmelidir. ROSALİN gebelik döneminde kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

Sıçanlardaki çalışmalar ezetimibin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Ancak rosuvastatinin ve ezetimibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmediği için, ROSALİN'in süt veren anneler tarafından kullanılması tavsiye edilmez.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine bilinen veri yoktur.

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

Birçok kişi için ROSALİN kullanımı taşıt veya makine kullanma yeteneklerini etkilemez. Bununla birlikte, bazı kişilerde ROSALİN kullanımı ile sersemlik hissi oluşabilir. Eğer sersemlik hissederseniz taşıt ve makine kullanmadan önce doktorunuza danışınız.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Ezetimib ile ilişkili istenmeyen etkiler

112 haftaya kadar süren klinik çalışmalarda, 10 mg ezetimib 2396 hastada tek başına, 11.308 hastada ise statinle birlikte uygulanmıştır. Advers etkilerin şiddeti genellikle geçici ve hafiftir. Ezetimib ile rapor edilen tüm yan etkilerin insidansı plasebo ile rapor edilenlerin insidansı ile benzer olup, yan etkiye bağlı tedavinin kesilmesi bakımından ezetimib ve plasebo karşılaştırılabilir bulunmuştur.

#### **Ezetimibin tek başına veya bir statinle birlikte uygulanması**

Ezetimib ile tedavi edilen hastalarda (N= 2396) gözlenen yan etkilerin insidansı plaseboya (N=1159) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ezetimibi bir statinle birlikte kullanan hasta grubunun (N=11308) yan etki insidansının tek başına statin kullanan hasta grubundakinden (N=9361) daha yüksek olduğu belirtilmiştir

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 ( $< 1/10.000$ ); bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### Ezetimibin tek başına kullanımı

##### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: ALT ve/ veya AST değerlerinde artma, kan CPK seviyesinde artma, gamma glutamiltransferaz seviyesinde artma, karaciğer fonksiyon testi anormalliği

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

Yaygın olmayan: Öksürük

##### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, flatülans

Yaygın olmayan: Dispepsi, gastroözefageal reflü hastalığı, bulantı

##### **Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Atralji, kas spazmları, boyun ağrısı

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İştah azalması

##### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın olmayan: Sıcak basması, yüksek tansiyon

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

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ağrı

#### Ezetimib ve bir statinin birlikte kullanımı

##### **Araştırmalar**

Yaygın: ALT ve/veya AST değerlerinde artma

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parastezi

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, gastrit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

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

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Sirt ağrısı, kaslarda güçsüzlük, ekstremitelerde ağrı

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Asteni, periferal ödem

**Laboratuvar değerleri**

Kontrollü klinik monoterapi çalışmalarında, ezetimib (% 0.5) ve plasebo (% 0.3) grubundaki serum transaminaz seviyesindeki (ALT ve/veya AST  $\geq$  3x ULN) klinik olarak önemli artışın insidansı benzer bulunmuştur. Birlikte uygulama çalışmalarında, ezetimib ve statininin birlikte uygulandığı hastalarda insidans % 1.3 bulunurken, tek başına statinle tedavi edilen hastalarda ise % 0.4 bulunmuştur. Bu yükselmeler genellikle asemptomatik olup kolelitiyazis ile ilişkili bulunmamıştır. Tedavinin yarıda kesilmesi veya mevcut tedaviye devam edilmesinden sonra başlangıçtaki değerlere tekrar geri dönmüştür.

Klinik çalışmalarda, tek başına ezetimib alan 1674 hastanın 4'üne karşın (% 0.2) plasebo kullanan 786 hastanın 1'inde (% 0.1), ezetimib ile birlikte statin alan kullanan 917 hastanın 1'ine karşın (% 0.1), tek başına statin tedavisi alan 929 hastanın 4'ünde (% 0.4) CPK  $>10$ xULN değerleri bildirilmiştir. İlgili kontrol koluyla karşılaştırıldığında (plasebo veya tek başına statin) ezetimib ile ilişkili miyopati veya rabdomiyolizde artış meydana gelmemiştir.

**Pazarlama sonrası**

Aşağıda sıralanan ek advers etkiler pazarlama sonrasında bildirmiştir. Bu advers etkiler spontan raporlardan tanımlandığı için, doğru sıklıkları bilinmemekte ve tahmin edilememektedir.

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:** Trombositopeni

**Sinir sistemi hastalıkları:** Baş dönmesi, parastezi

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:** Disfoni

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:** Eritema multiforma

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:** Miyalji, miyopatin/rabdomiyoliz

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

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:** Döküntü, ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

**Hepato-bilier hastalıkları:** Hepatit, kolestiyazis, kolesistit

**Psikiyatrik hastalıkları:** Depresyon

Rosuvastatin ile ilişkili istenmeyen etkiler

Rosuvastatin kullanımına bağlı olarak görülen istenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Kontrollü klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların % 4'ten daha azı 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

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın: Göğüs ağrısı, hipertansiyon, çarpıntı, periferik ödem.

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

Yaygın: Bronşit, öksürük, rinit, sinüzit.

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

Yaygın: Anemi, çürüme

### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın: Diabetes mellitus (Jupiter çalışmasında çoğunlukla açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan hastalarda gözlemlenmiştir.)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

Bilinmeyen: Diyare

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pruritus, döküntü ve ürtiker

Bilinmeyen: Stevens-Johnson sendromu

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

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Artralji, miyopati ve rabdomiyoliz

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan rabdomiyoliz oranı, onaylanmış yüksek dozlarda daha fazladır.

Rabdomiyoliz, ciddi böbrek vakaları ve ciddi karaciğer vakaları (özellikle artmış hepatik transaminazın varlığında) için bildirilen oranlar, 40 mg dozda daha fazladır.

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: Hematüri

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

Yaygın: Asteni

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

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

#### **Böbrek üzerine etkileri**

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma (dipstick) testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. Rosuvastatin 10 mg ve 20 mg ile tedaviden bir süre sonra idrar protein düzeyinde sıfır veya eser miktardan ++ veya daha yüksek seviyelere geçiş <% 1, 40 mg ile yaklaşık % 3 olmuştur. 20 mg doz ile sıfır veya eser miktardan + düzeye geçişte küçük bir artış gözlenmiştir. Vakaların çoğunda, tedaviye devam edildiğinde, proteinüri kendiliğinden azalır veya kaybolur. Klinik çalışma ve bu güne kadarki pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilerde, proteinüri ve akut veya ilerleyen böbrek hastalığı arasında nedensel bir ilişki tespit edilmemiştir.

#### **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, asemptomatik ve geçici olmuştur.

#### **İskelet kasına etkileri**

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati ve nadiren, akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği ve etmediği rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir. Rosuvastatin kullanan hastalarda doza bağlı olarak CK düzeylerinde artış gözlenmiştir; bu durum vakaların çoğunda hafif, asemptomatik ve geçicidir. Eğer CK düzeyleri yükselirse (>5xULN), tedavi kesilmelidir.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

ROSALİN ile doz aşımı olduğunda uygulanabilecek spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

## Ezetimib

Klinik çalışmalarda, primer hiperkolesterolemili 15 sağlıklı kişiye 14 gün boyunca ezetimib 50 mg/gün veya 18 hastaya 56 gün boyunca 40 mg/gün ezetimibin uygulanması genel olarak iyi tolere edilmiştir. Doz aşımı halinde, semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

## Rosuvastatin

Hayvan çalışmalarında, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine uzun süreli maruziyet ve yüksek dozu takiben, SSS vasküler lezyonları ve korneal opaklıklar bildirilmiştir. İnsan maruziyetlerine bağlı ilişkisi saptanmamıştır. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalı ve gerekli destekleyici önlemler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyonları ve CK düzeyleri izlenmelidir. Hemodiyaliz etkili değildir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: HMG-KoA Redüktaz İnhibitörlerinin Diğer Lipid Modifiye Edici İlaçlarla Kombinasyonu

ATC Kodu: C10BA02

### Etki mekanizması

ROSALİN, birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip lipid düşürücü etkisi olan ezetimib ve rosuvastatini içermektedir. Plazma kolesterolü barsaktaki absorpsiyondan ve endojen sentezden sağlanır. ROSALİN kolesterol emiliminin ve sentezinin ikili inhibisyonu aracılığıyla, yükselmiş total-K, LDL-K, Apo B, TG ve non-HDL-K'ü düşürür. Ve HDL-K'ü yükseltir.

## Ezetimib

Ezetimib, kolesterolün ve ilişkili bitki sterollerinin intestinal emilimini seçici olarak inhibe eden lipit düşürücü bileşiklerin yeni sınıfıdır. Ezetimib oral olarak etkilidir ve diğer kolesterol düşürücü bileşiklerden (örneğin statinler, safra asit iyon tutucular [resinler], fibrik asit türevleri ve bitki stanollerinden) farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Ezetimibin moleküler hedefi kolesterol ve fitosterollerin intestinal alımından sorumlu olan sterol taşıyıcısıdır (Niemann-Pick C1-Like 1 [NPC1L1]).

Ezetimib ince bağırsağın fırça şeklindeki girintili çıkıntılı yüzeylerinde yerleşerek bağırsaktaki kolesterolün karaciğere gönderilmesini azaltır; statinler karaciğerde kolesterol sentezini azaltır ve bu farklı mekanizmaların birlikteliği birbirini tamamlayarak kolesterolün düşürür. 18 hiperkolesterolemik hastayla gerçekleştirilen 2 haftalık bir klinik çalışmada, ezetimib plaseboya kıyasla intestinal kolesterol absorpsiyonunu % 54 oranında azaltmıştır.

Ezetimibin kolesterol absorpsiyonunu engellemedeki seçiciliğini saptamak için bir seri prelinik çalışma yürütülmüştür. Ezetimib trigliseridlerin, yağ asitlerinin, safra asitlerinin, progesteronun, etinil estradiol veya yağda çözünabilir A ve D vitaminin absorpsiyonu üzerinde etki göstermeksizin [<sup>14</sup>C] kolesterol emilimini inhibe etmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler hastalık oranının ve ölüm oranının total K ve LDL-K seviyeleri ile direkt olarak, HDL-K seviyesi ile ters olarak değişkenlik gösterdiğini kanıtlamıştır.

#### Klinik çalışmalar

Kontrollü klinik çalışmalarda hiperkolesterölü olan hastalarda ezetimibin gerek monoterapi halinde gerekse statinler ile birlikte uygulanması total kolesterolü (Total-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein B (Apo B) ve trigliseritleri anlamlı ölçüde düşürmüş yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-K) artırmıştır.

#### Primer hiperkolesterolemi

Bir 8 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, daha önceden statin monoterapisi almış ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP=National Cholesterol Education Program) hedef LDL-K seviyesine 2.6-4.1 mmol/l[100-160 mg/dl olmayan 769 hasta devam eden statin tedavisine 10 mg ezetimib veya plasebo eklenmek üzere randomize edilmişlerdir.

Başlangıç hedef LDL-K seviyeleri ulaşamayan statinle tedavi edilen hastalar arasında (~%82), çalışmanın sonlanım noktasında %72 oranında hedef LDL-K seviyelerine ulaşan hasta oranı plasebo grubuna kıyasla ezetimib grubunda daha yüksektir, %19' karşın %72'dir. LDL-K seviyesindeki düşüşler anlamlı ölçüde farklılık göstermiştir (Ezetimibe karşı plasebo, sırasıyla % 25 ve % 4). Ayrıca, ezetimibin devam etmekte olan statin tedavisine eklenmesi plaseboyla karşılaştırıldığında total-K, Apo B, TG seviyesini azaltmış ve HDL-K seviyesini artırmıştır. Statin tedavisine eklenen ezetimib veya plasebo ortalama C reaktif proteini başlangıçtan itibaren sırasıyla %10 ve %0 oranında azaltmıştır.

Primer hiperkolesterolemili 1719 hasta ile gerçekleştirilen iki 12 haftalık, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör çalışmada 10 mg ezetimib plaseboya kıyasla, total-K (%13), LDL-K (%19), Apo B (%14) ve TG (%8) seviyelerini düşürmüş ve HDL-K (%3) seviyesini yükselttiği belirtilmiştir. Ayrıca, ezetimibin yağda çözünen vitaminlerden A, D ve E'nin plazma konsantrasyonlarını, protrombin zamanını etkilemediği ve diğer lipit düşürücü ilaçlar gibi adrenokortikal steroid hormon üretimini bozmadığı gözlenmiştir.

## Rosuvastatin

### Etki mekanizması

Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA)'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonat'a 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. Rosuvastatin ayrıca, Apolipoprotein B (Apo B), Yüksek Dansiteli Olmayan Lipoprotein Kolesterol (non-HDL-K), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol (VLDL-K), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein - Trigliserid (VLDL-TG)'leri düşürür, Apolipoprotein A-I (ApoA-I)'i yükseltir. Rosuvastatin, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDL-K, non-HDL-K/HDL-K ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür. Rosuvastatin ile tedaviye başlandıktan sonra bir hafta içinde terapötik yanıt alınmaya başlanır, genellikle 2 hafta içinde maksimum terapötik yanıtın %90'ına ulaşılır. Tam etki genellikle 4. haftada görülür ve devam eder.

### Klinik etkinlik

Rosuvastatin, ırk, cinsiyet veya yaşlarına bakılmaksızın hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili yetişkin hasta gruplarında ve diyabet hastaları gibi özel hasta gruplarında etkilidir. Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, rosuvastatinin fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseridlerin

düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-K'nün yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Randomize, tek-kör, plasebo kontrollü, paralel grup olarak tasarlanan çalışmada hiperkolesterolemik 40 hasta (tedavi edilmemiş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol [LDL-K]> veya = 130 mg/dl [3.37 mmol/L]) 10 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib (n=12); 10 mg rosuvastatin + plasebo (n=12); 10 mg ezetimib + plasebo veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Ezetimibin ve rosuvastatinin birlikte kullanımı her bir ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla, LDL-K ve total kolesterol seviyelerini anlamlı miktarda düşürdüğü gözlenmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### *Ezetimib*

#### Emilim:

Oral uygulamadan sonra, ezetimib hızlı bir şekilde emilir ve farmakolojik olarak etkin olan fenolik glukuronide (ezetimib-glukuronid) konjuge olur. Ezetimib glukuronid ve ezetimib ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına ( $C_{maks}$ ) sırasıyla 1-2 saat ve 4-12 saat içinde ulaşır. Ezetimibin mutlak biyoyararlanımı belirlenemez çünkü bu bileşik injeksiyona uygun sulu ortamda çözünmez. Granül oral biyoyararlanımı değişkendir, değişkenlik katsayısı (denekler arası değişkenliğe bağlı olarak) eğrinin altındaki alan değeri (EAA) için % 35-60'tur. Besinlerle birlikte verilmesi (yağlı ya da yağsız) ezetimibin absorpsiyonun boyutu üzerine etki etmez. Bununla birlikte çok yağlı bir yemekle birlikte verilmesi doruk plazma konsantrasyonunu % 38 oranında artırır. Ezetimib besinlerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

#### Dağılım:

Ezetimib ve ezetimib glukuronid insan plazma proteinlerine sırasıyla % 99.7 ve % 88 - % 92 oranında bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Ezetimib absorbe olduktan sonra ince bağırsak ve karaciğerde glukuronidasyonla metabolize olarak hızla ezetimib-glukuronid metabolitine dönüştürülür. Minimal oksidatif metabolizma

(faz 1 reaksiyonu) değerlendirilen tüm türlerde gözlenmiştir. Ezetimib ve ezetimib-glukuronid plazmada ilaçtan türeyen ana bileşiklerdir ve plazmadaki toplam ilacın sırasıyla, yaklaşık %10-20'sini ve %80-90'ını oluştururlar. Ezetimib ve ezetimib glukuronid ezetimibin anlamlı oranda enterohepatik dolaşımına girdiğinin bir kanıtı olarak plazmadan yavaşça elimine edilirler. Ezetimib ve ezetimib glukuronidin yarı ömrü yaklaşık 22 saattir.

#### Eliminasyon:

<sup>14</sup>C-ezetimib (20mg) insana oral yoldan uygulandıktan sonra toplam ezetimib (ezetimib+ezetimib glukuronid), plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93'ünü oluşturur. 48 saat sonra plazmada algılanabilir radyoaktivite seviyeleri bulunamamıştır. 10 günlük toplama süresinden sonra ezetimibin %78'i feçesle, %11'i idrar yolu ile atılır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Ezetimibin plazma konsantrasyonları dozla orantılı olarak artış göstermektedir.

#### *Rosuvastatin*

#### Emilim:

Rosuvastatin doruk plazma konsantrasyonuna, oral uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır. 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, esas olarak albümin olmak üzere plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Rosuvastatinin metabolizması sınırlıdır (yaklaşık %10). 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.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### *Ezetimib:*

#### Pediyatrik hastalar:

Ezetimibin absorpsiyonu ve metabolizması çocuklar ve adölesanlar arasında (10-18 yaş) ve yetişkinlerde benzerdir. Total ezetimibe dayanarak, adölesanlar ve yetişkinler arasında farmakokinetik farklılıklar yoktur. 10 yaşından küçük çocuklarda farmakokinetik veri mevcut değildir. Pediyatrik ve adölesan hastalardaki klinik deneyim HoFH, HeFH veya sitosterolemisi olan hastaları içerir.

#### Geriyatrik hastalar:

Geriyatrik hastaların ( $\geq 65$  yaş) total ezetimib plazma konsantrasyonları genç bireylerin (18-45 yaş) yaklaşık iki katıdır. LDL-K düşüşü ve güvenilirlik profili benzerdir. Bu nedenle, yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Cinsiyet:

Total ezetimibin plazma konsantrasyonu 10 gün kadınlarda erkeklere oranla biraz daha yüksektir ( $< \%20$ ). Ezetimib ile tedavi edilen erkek ve kadınlarda LDL-K'ün düşüşü ve güvenilirlik profili benzerdir. Sonuç olarak cinsiyete dayanarak doz ayarlaması gerekli değildir. Ezetimib ile yapılan çoklu doz çalışmasında, hastalara 10 gün boyunca günlük 10mg ezetimib verildiğinde; total ezetimib için plazma konsantrasyonu kadınlarda erkeklere oranla biraz daha yüksektir ( $< \%20$ ).

### Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (n=8; ortalama CrCl  $\leq$ 30ml/dakika/1.73m<sup>2</sup>) olan hastalarda 10mg'lık ezetimibin tek dozundan sonra total ezetimib, ezetimib glukuronid ve ezetimib için ortalama EAA değerleri sağlıklı insanlarla (n=9) karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 1.5 kat artmıştır. Bu sonucun klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Bu çalışmadaki ek bir hastanın (böbrek transplantasyonu sonrası, siklosporin dahil çoklu ilaç tedavisi alan hasta) total ezetimibe maruziyeti 12 kat artmıştır.

### Karaciğer yetmezliği:

10 mg tek doz ezetimibden sonra, total ezetimibin ortalama eğri altında kalan alanı (EAA) sağlıklı bireylere kıyasla total hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skor 5-6) eğri altında yaklaşık 1.7 kat artmıştır. Bir 14 günlük çoklu doz çalışmasında orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, 1. ve 14. Günde total ezetimibin ortalama EAA değerleri yaklaşık 4 kat artmıştır. Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skor >9) ezetimibe maruz kalma artışına bağlı olarak bilinmeyen etkileri nedeniyle bu hastalarda ROSALİN önerilmemektedir.

### *Rosuvastatin*

### Yaş ve cinsiyet:

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

### 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 (CrCl<30 ml/dak) rosuvastatin plazma konsantrasyonu sağlıklı gönüllülere göre 3 kat, N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonu ise 9 kat artmıştır. Hemodiyalize giren hastalarda rosuvastatinin sabit durum plazma konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık %50 daha fazladır.

### Karaciğer yetmezliği:

Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, Child-Pugh puanı 7 ve altında olan hastalarda rosuvastatinin sistemik yararlanımının arttığına ilişkin bir

kanıt yoktur. Ancak Child-Pugh puanı 8 ve 9 olan 2 hastada rosuvastatinin sistemik yararlanımının Child-Pugh puanları daha düşük olan hastalara göre en az 2 kat arttığı gözlenmiştir. Child-Pugh puanları 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Ezetimib

Ezetimibin kronik toksisitesi üzerindeki hayvan çalışmaları toksik etkiler için bir hedef organ tanımlamamıştır. 4 hafta süreyle günde  $\geq 0,03$  mg/kg ezetimib ile tedavi edilen köpeklerin sistik safradaki kolesterol konsantrasyonu 2.5 - 3.5'in bir faktörü tarafından arttırılmıştır. Buna rağmen, köpekler üzerinde günde 300 mg/kg'a kadar çıkan dozlarla yapılan 1 yıllık çalışmada kolelityazisin insidansı artmadığı veya diğer hepatobiliyer etkiler gözlenmemiştir. Bu verinin insanlar için önemi bilinmemektedir. Ezetimibin tedavi edici kullanımına eşlik eden litojenik risk göz ardı edilemez.

Ezetimib ve statinin birlikte uygulandığı çalışmalarda, gözlenen toksik etkiler esas itibariyle statine eşlik eden tipik toksik etkilerdir. Bazı toksik etkiler yalnızca statin tedavisinde gözlenenden daha çok bildirilmiştir. Bu, birlikte uygulama tedavisindeki farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlere dayandırılmaktadır. Klinik çalışmalarda böyle etkileşimler meydana gelmemiştir. Sıçanlarda sadece doza maruziyetten sonra görülen miyopatiler insan tedavi dozundan (Statin için EAA seviyesinin 20 katı, aktif metabolitler için EAA seviyesinin 500 ila 2000 katı) daha fazladır.

Tek başına ezetimib veya ezetimib statinle birlikte uygulandığı bir seri in-vivo ve in-vitro deneyde, genotoksik potansiyel sergilenmemiştir. Ezetimibin uzun dönem karsinojenite testleri negatiftir.

Ezetimibin erkek veya dişi sıçanların üremesi (fertilitesi) üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Tavşanlarda veya sıçanlarda teratojenik etki oluşturmadığı ve doğum öncesi veya doğum sonrası gelişmeyi de etkilemediği gözlenmemiştir. Ezetimib, günlük 1,000 mg/kg çoklu doz verilen gebe sıçan ve tavşanlarda plasental bariyeri geçtiği gözlenmiştir. Sıçanlarda ezetimib ve statinin birlikte uygulanması teratojenik etki oluşturmamıştır. Gebe tavşanlarda az sayıda iskelet deformasyonları (Toraks vertebrada ve sokum vertebrasında erimeler) gözlenmiştir. Ezetimibin lovastatin ile birlikte uygulanması embriyoletal etkilerin oluşmasına neden olmuştur.

Rosuvastatin

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ve konvansiyonel çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Sıçanlar üzerinde doğum öncesi ve sonrasında yapılan bir çalışmada, yavru büyüklükleri, ağırlığı ve hayatta kalmalarındaki azalmadan dolayı üreme toksisitesi görülmüştür. Bu etkiler maternotoksik dozlarda, terapötik maruz kalma seviyesinin birkaç kat üstündeki sistemik maruziyette gözlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Laktoz DC

Hidroksi propil metil selüloz (HPMC E5)

Kroskarmelloz sodyum (Acdisol)

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat (m-kompres)

Krospovidon

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Kırmızı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

FD&C Blue Alüminyum Lak (E132)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

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

28 ve 84 film kaplı tablet içeren, Alü/Alü folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

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

↓  
ve Ambalaj

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/2 Tozkoparan Güngören/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

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

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

229/7

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.12.2010

Son yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**