KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSALİN® 10 mg / 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Ezetimib	10 mg
Rosuvastatin kalsiyum (5 mg rosuvastatine eşdeğer)	5,21 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (İnek sütü kaynaklı)	314,23 mg
Gün batımı sarısı (E110)	0,061 mg
Ponceau 4R (E124)	0,05 mg
Lesitin (soya (E322))	0,175 mg
Kroskarmeloz sodyum	8 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe, bir yüzünde 10/5 yazılı, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hiperkolestroleminin 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) yetişkinlerde, adolesanlarda, 6 yaş ve üstü çocuklarda kullanılır.

Primer (heterozigot ailesel ve ailesel olmayan) hiperkolesterolemik hastalarda yüksek total kolesterol, LDL ve Apo B'yi düşürmek için uygun diyet tedavisine rağmen düşme sağlanamadığında kullanım endikedir.

Diyete ve diğer lipid düşürücü tedavilere (örneğin; LDL aferez) ilave olarak ya da bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda homozigot ailesel hiperkolesterolemili yetişkinler, adolesanlar ve 6 yaş ve üstü çocuklarda 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:

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

Hiperkolesteroleminin tedavisi

Doz aralığı günde 10/5 mg –10/40 mg arasındadır. Önerilen klasik başlangıç dozu günde tek doz 10/5 mg veya 10/10 mg'dır. Başlangıç dozu seçiminde hastaların bireysel kolesterol düzeyleri, advers reaksiyonlar için olası riskin yanı sıra ilerideki kardiyovasküler risk dikkate alınmalıdır (aşağıya bakınız). Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir (Bkz. Bölüm 5.1). Daha düşük dozlara kıyasla rosuvastatin 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle (Bkz. Bölüm 4.8), dozun, maksimum doz olan 10/40 mg'a çıkarılması sadece, 10/20 mg doz ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ağır hiperkolesterolemili hastalarda (özellikle ailesel hiperkolesterolemili hastalar) düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). 10/40 mg dozun, uzman (kardiyolog veya endokrinolog) gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi

Kardiyovasküler olay riskini azaltma çalışmasında kullanılan doz günde 10/20 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

ROSALİN ağızdan kullanım içindir.

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

ROSALİN günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına günde tek doz olarak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 ml/dak) başlangıç dozu olarak 10/5 mg önerilir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, 10/40 mg'lık doz kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, ROSALİN'in tüm dozları kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez (Child-Pugh skoru 5-6). Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh skor 7-9 ve 9'un üstü) ROSALİN içeriğindeki ezetimibe maruz kalmaya bağlı etkiler bilinmediğinden, ROSALİN bu hastalara önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda rosuvastatinin sistemik maruziyetinde bir artış olmamıştır. Ancak, Child-Pugh puanı 8 ve 9 olanlarda sistemik maruziyette artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. bölüm 4.4). Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. ROSALİN, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanım sadece uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

ROSALİN, bir statin olan rosuvastatin içerdiğinden dolayı, çocuklar için rosuvastatin dozaj talimatlarına başvurulmalıdır.

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

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi

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

- Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 6 ila 9 yaş arasındaki çocuklarda rosuvastatin için normal doz aralığı günde bir kez 5-10 mg'dır. Bu popülasyonda 10 mg'dan daha yüksek dozlarda rosuvastatin için güvenlilik ve etkililik çalışılmamıştır.

- Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 10 ila 17 yaş arasındaki çocuklarda rosuvastatin için normal doz aralığı günde bir kez oral olarak 5-20 mg'dır. Bu popülasyonda 20 mg'dan daha yüksek dozlarda rosuvastatin için güvenlilik ve etkililik çalışılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda doz titrasyonu, tedavi önerilerinde tavsiye edildiği üzere, bireysel yanıta 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 hiperkolesterolemi
Homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen 6 – 17 yaş arası çocuklarda önerilen maksimum rosuvastatin dozu günde bir defa uygulanan 20 mg'dir.

Yaşa, kiloya ve önceki statin kullanımına bağlı olarak günde bir defa 5 ila 10 mg şeklinde bir başlangıç dozu önerilmektedir. Pediyatrik tedavi önerilerinde (Bkz. Bölüm 4.4) belirtildiği gibi, pediyatrik hastalarda günde bir defa 20 mg şeklindeki maksimum rosuvastatin dozuna yapılacak titrasyon bireysel yanıta ve tolerabiliteye göre gerçekleştirilmelidir. Rosuvastatin ile tedaviye başlamadan önce çocuklara ve ergenlere, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır.

Bu popülasyonda 20 mg'nin dışındaki rosuvastatin dozları için deneyim sınırlıdır.

Pediyatrik hastalarda 40 mg rosuvastin içeren film kaplı tabletin kullanılması uygun değildir.
Çocuklar; 6 yaşından küçük olanlar:
ROSALİN'in 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
70 yaş ve üzeri hastalarda başlangıç dozu olarak 10/5 mg önerilir (Bkz. Bölüm 4.4). Yaşa göre başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diğer

Irk:

Asya kökenli hastalarda sistemik maruziyetin arttığı gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2). Asya kökenli hastalarda başlangıç dozu olarak 10/5 mg önerilir. Bu hastalarda 10/40 mg dozu kontrendikedir.

Genetik Polimorfizmler:

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

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalar*:*

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda başlangıç dozu olarak 10/5 mg önerilir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu tip hastaların bazılarında 10/40 mg dozu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Eş zamanlı tedavi:

Rosuvastatin çeşitli taşıyıcı proteinlerin (örneğin OATP1B1 ve BCRP) bir substratıdır. ROSALİN, 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) eşzamanlı kullanıldığında, miyopati riski (rabdomiyoliz dahil) artar. Mümkün olduğu durumlarda, alternatif tedaviler değerlendirilmeli ve gerekirse, ROSALİN tedavisinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir. Bu tıbbi ürünlerin ROSALİN ile birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, ROSALİN dozunun ayarlanması ve eşzamanlı tedavinin risk/yarar ilişkisi dikkatlice değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavir/ritonavir veya lopinavir/ ritonavir kombinasyonu kullananlarda rosuvastatinin günlük kullanımı 10 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Safra asidi sekestranları ile birlikte uygulama:

ROSALİN dozu, bir safra asidi sekestranı uygulanmadan önce (≥ 2 saat geçmeli) veya ≥ 4 saat sonra verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ROSALİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

-Ezetimib, rosuvastatin veya ROSALİN'in içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda

-Serum transaminaz düzeylerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz düzeyinde normal düzeyin üst sınırının 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda

- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk)

- Miyopatisi olan hastalarda

-Eş zamanlı olarak sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir kombinasyonu kullanan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5)

- Eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda

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

- Aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda ve serum transaminazlarında açıklanamayan, sürekli yükselmeler olan hastalarda

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

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

- 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 hikâyesi

- Alkol bağımlılığı

- Asya kökenli hastalar

- Fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat gibi) ile eş zamanlı kullanım

- Plazma düzeylerinin artabileceği durumlar

(Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2)

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ezetimib

Karaciğer enzimleri

Bir statinle eş zamanlı olarak ezetimib uygulanan hastalarda yürütülen kontrollü çalışmalarda karaciğer transaminaz seviyelerinde ardışık yükselmeler (≥3 X normal üst sınırın (NÜS) 3 katı ve daha yüksek), gözlenmiştir. Ezetimib bir statin ile birlikte uygulanırken, tedaviye başlanmadan önce statinlerin uyarılarına uygun olarak karaciğer testleri yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Sonuçlarda Azalmanın İyileştirilmesi: Uluslararası Vytorin Etkinlik Çalışmasında (IMPROVE-IT), KKH ve AKS olay öyküsü olan 18144 hasta günde bir kez ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9067) veya günde bir kez simvastatin 40 mg (n= 9077) almak üzere randomize edilmiştir. Medyan 6,0 yıllık takip döneminde, transaminazlarda ardışık yükselmelerin (>3 X NÜS) insidansı, ezetimib/simvastatin için %2,5 ve simvastatin için %2,3 olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

Kronik böbrek hastalığına sahip 9000'den fazla hastanın günlük 20 mg simvastatin ile birlikte ezetimib 10 mg (n = 4650) veya plasebo (n = 4620) alacak şekilde randomize edildiği kontrollü bir klinik çalışmada (medyan takip süresi 4,9 yıl), ardışık transaminaz artışlarının insidansı (> 3 X NÜS) simvastatin ile birlikte ezetimib için %0,7 ve plasebo için %0,6 olarak saptanmıştır (bkz. bölüm 4.8).

İskelet kası

Ezetimib ile pazarlama sonrası deneyimde, miyopati ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Rabdomiyoliz gelişen hastaların çoğu ezetimibe başlamadan önce birlikte bir statin almıştır. Ancak rabdomiyoliz ezetimib monoterapisi ile çok seyrek olarak ve ezetimib ile rabdomiyoliz riskinde artışla ilişkili olduğu bilinen başka ajanların birlikte kullanımında da çok seyrek olarak bildirilmiştir. Kas semptomlarına dayanarak miyopatiden kuşkulanılırsa veya miyopati normalin üst sınırının 10 katı kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ile doğrulanırsa, ezetimib, hastanın eş zamanlı aldığı statin veya rabdomiyoliz riskini arttıran bu ajanlardan herhangi biri derhal kesilmelidir. Ezetimib tedavisine başlayan tüm hastalara miyopati riski konusunda bilgi verilmeli ve kaslarda açıklanamayan ağrı, hassasiyet veya güçsüzlük olduğunda bunu derhal bildirmeleri söylenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

IMPROVE-IT çalışmasında, KKH ve AKS olay öyküsü olan 18144 hasta günde bir kez ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9067) veya günde bir kez simvastatin 40 mg (n = 9077) almak üzere randomize edilmiştir. Medyan 6,0 yıllık takip döneminde, miyopati insidansı ezetimib/simvastatin için %0,2 ve simvastatin için %0,1 olmuştur. Miyopati kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK (kreatin kinaz) değerinde üst normal sınırın ≥ 10 katı yükselme veya peşpeşe iki ölçümde CK ≥ 5 ve < 10 x NÜS yükselme gözlenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Rabdomiyoliz insidansı ezetimib/simvastatin için %0,1 ve simvastatin için %0,2 olarak saptanmıştır; rabdomiyoliz kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK değerinde ≥ 10 x NÜS yükselmeye eşlik eden böbrek hasarı kanıtları veya CK ≥ 10000 mU/mL olarak tanımlanmıştır (bkz. bölüm 4.8.).

Kronik böbrek hastalığına sahip 9000'den fazla hastanın günlük 20 mg simvastatin ile birlikte ezetimib 10 mg (n= 4650) veya plasebo (n= 4620) alacak şekilde randomize edildiği kontrollü bir klinik çalışmada (medyan takip süresi 4,9 yıl), miyopati/rabdomiyoliz insidansı simvastatin ile birlikte ezetimib için %0,2 ve plasebo için %0,1 olarak belirlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği

Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ezetimibe maruz kalmaya bağlı etkiler bilinmediğinden, ROSALİN bu hastalara önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Heterozigot ailesel veya ailesel olmayan hiperkolesterolemisi olan 6 ila 10 yaşındaki hastalarda ezetimibin etkililik ve güvenliliği 12 haftalık plasebo-kontrollü klinik bir çalışmada değerlendirilmiştir. 12 haftadan uzun tedavi sürelerinde ezetimibin etkileri bu yaş grubunda incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.2, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Ezetimib 6 yaşından küçük hastalarda incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili 10-17 yaş arası hastalarda simvastatin ile birlikte Ezetimib uygulanmasının etkililik ve güvenliliği adolesan erkekler (Tanner Evre II veya üzeri) ve mensleri en az 1 yıl önce başlamış kızlarda yürütülen kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu sınırlı kontrollü çalışmada, adolesan erkeklerde veya kızlarda genel olarak büyüme veya cinsel olgunlaşma üzerinde ölçülebilir bir etki ve kızlarda menstrüel siklus uzunluğu üzerinde

herhangi bir etki gözlenmemiştir. Ancak 33 haftadan uzun süren tedavi döneminde ezetimibin büyüme ve cinsel olgunlaşma üzerindeki etkileri çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Günde 40 mg'dan yüksek simvastatin dozlarıyla birlikte uygulanan ezetimibin güvenlilik ve etkililiği 10-17 yaş arası pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

Simvastatin ile birlikte uygulanan ezetimibin güvenlilik ve etkililiği 10 yaşından küçük pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

17 yaşından küçük hastalarda ezetimib ile uzun süreli tedavinin erişkin çağda morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki etkinliği incelenmemiştir.

Fibratlar:

Fibratlarla birlikte ezetimib uygulanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

ROSALİN ve fenofibrat alan hastada safra taşından kuşkulanılırsa safra kesesi tetkikleri gerekir ve bu tedavi kesilmelidir (bkz.bölüm 4.5 ve 4.8).

Siklosporin:

Siklosporin kullanımı sırasında hastaya ezetimib başlarken dikkatli olunmalıdır. Ezetimib ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Antikoagülanlar

Ezetimib varfarin, diğer kumarin tipi antikoagülanlar veya fluindion ile birlikte kullanıldığında Uluslararası Normalize Oran (INR) uygun şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Rosuvastatin

Renal etkiler

Rosuvastatinin yüksek dozları ile özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testi) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Proteinüri akut ya da ilerleyen renal hastalığın belirtisi değildir(Bkz. Bölüm 4.8). Pazarlama sonrası kullanımda ciddi renal olayların raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır. ROSALİN'in 10/40 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 kinaz'ın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (>5xULN) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin CK>5xULN olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviden önce

Diğer HMG-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 kullanım

Böyle hastalarda, rosuvastatin tedavisinin riski, sağlanacak faydaya göre değerlendirilmeli ve hasta klinik olarak izlenmelidir. Kreatinin kinaz düzeylerinin başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (CK>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 musküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise (CK ≤ 5xULN olsa bile) tedavi kesilmelidir. Semptomlar kaybolur ve CK düzeyleri normal düzeye ulaşır ise, hasta yakın olarak izlenmek ve etkili en düşük dozun kullanılması koşulu ile 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 statinlerle tedavi esnasında ve tedaviden sonra immün aracılı nekrotizan miyopati (IMNM) çok nadir olarak bildirilmiştir. IMNM klinik olarak statin tedavisinin kesilmesine rağmen devam eden proksimal kas güçsüzlüğü ve serum kreatin kinaz artışı ile karakterizedir.

Birkaç vakada statinlerin yeni miyastenia gravis veya oküler miyasteniye neden olduğu ya da önceden var olanı kötüleştirdiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Semptomların kötüleşmesi durumunda ROSALİN kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında rekürrensler bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile birlikte eşzamanlı 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, nikotinik asit, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri ve makrolid antibiyotiklerle birlikte kullanan hastalarda miyozit ve miyopati insidansının arttığı gözlenmiştir. Gemfibrozil, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırır. Bu nedenle ROSALİN ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. ROSALİN'in fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat gibi) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. ROSALİN'in 10/40 mg dozunun bir fibratla (gemfibrozil, fenofibrat gibi) birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8)

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

ROSALİN, 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.

Şiddetli Kutanöz Advers Reaksiyonlar

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere, hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar rosuvastatin tedavisi ile bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Reçete edilirken hastalara şiddetli cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları anlatılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, ROSALİN derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

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

Karaciğer üzerine etkileri

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

ROSALİN tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise ROSALİN tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır. Pazarlama sonrası kullanımda karşılaşılan ciddi hepatik olaylara (özellikle hepatik transaminazlarda artış) ilişkin raporlanma oranı 40 mg'lık rosuvastatin dozunda daha yüksektir.

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

Irk

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik maruziyetin arttığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2).

Proteaz İnhibitörleri

Ritonavir ile kombinasyon halindeki çeşitli proteaz inhibitörlerini rosuvastatin ile eşzamanlı 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 ROSALİN tedavisine başlandığında ve ROSALİN dozu yükseltilirken rosuvastatin plazma konsantrasyonlarındaki artış potansiyeli dikkate alınmalıdır. Rosuvastatin'in belli proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması, rosuvastatin dozu ayarlanmadığı sürece önerilmemektedir. (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5)

İnterstisyel akciğer hastalığıÖzellikle 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^2, 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'dü.

Pediyatrik popülasyon

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

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

Myastenia gravis

Az sayıda vakada, statinlerin yeni myastenia gravisi veya oküler myasteniyi indüklediği veya önceden var olan myastenia gravisi veya oküler myasteniyi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Belirtilerin şiddetlenmesi durumunda ROSALİN kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nüksler bildirilmiştir.

ROSALİN laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
ROSALİN, gün batımı sarısı ve ponceau 4R ihtiva eder. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.
ROSALİN, her dozunda 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ezetimib

Klinik öncesi çalışmalarda, ezetimibin sitokrom P450 ilaç metabolizma enzimlerini indüklemediği gösterilmiştir. Sitokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ve 3A4 veya N-asetiltransferaz ile metabolize edildiği bilinen ilaçlar ile ezetimib arasında klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir.

Klinik etkileşim çalışmalarında ezetimib, birlikte uygulama sırasında dapson, dekstrometorfan, digoksin, oral kontraseptifler (etinil östradiol ve levonorgestrel), glipizid, tolbutamid veya

midazolamın farmakokinetikleri üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Ezetimib ile birlikte uygulanan simetidinin ezetimibin biyoyararlanımı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Antasitler

Eş zamanlı antasit uygulanması ezetimibin emilim hızını azaltmış ancak ezetimibin biyoyararlanımını etkilememiştir. Emilim hızındaki bu azalma klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir.

Kolestiramin

Eş zamanlı kolestiramin uygulanması total ezetimibin (ezetimib + ezetimib glukuronidi) eğri altında kalan ortalama alanını (EAA) yaklaşık %55 azaltmıştır. Kolestiramine ezetimib eklenmesiyle düşük dansiteli lipoprotein kolesteroldeki (LDL-K) yüksek düşüş bu etkileşim nedeniyle azalabilir. (Bkz. Bölüm 4.2).

Fibratlar:

Fenofibrat ve ROSALİN alan hastalarda, hekimler muhtemel kolelitiyazis ve safra kesesi hastalığı riskine karşı dikkatli olmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8)

Fenofibrat ve ROSALİN alan bir hastada kolelitiyazisten şüphelenilirse, safra kesesi tetkiklerini gerekmekte işaret eder ve bu tedavi kesilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8)

Eş zamanlı fenofibrat veya gemfibrozil uygulanması total ezetimib konsantrasyonlarını hafifçe yükseltmiştir (sırasıyla yaklaşık 1,5 ve 1,7 kat).

Ezetimibin diğer fibratlarla kombine uygulanması incelenmemiştir.

Fibratlar safraya kolesterol atılımını arttırarak kolelitiyazise neden olabilir. Hayvan çalışmalarında ezetimib tüm türlerde olmamakla birlikte safra kesesindeki kolesterol miktarını bazen yükseltmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Ezetimibin terapötik kullanımıyla ilişkili litojenik (taş oluşumu) risk dışlanamaz.

Statinler:

Ezetimib, atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin veya rosuvastatin ile birlikte uygulandığında klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşimler görülmemiştir.

Siklosporin:

Siklosporinin stabil bir dozunu alan ve kreatinin klerensi > 50 mL/dak olan böbrek transplantasyonu yapılmış sekiz hastadaki bir çalışmada, ezetimibin tekli 10 mg dozu başka bir çalışmada (n=17) tek başına ezetimib alan sağlıklı bir kontrol popülasyonuna göre total ezetimibin ortalama EAA'sında 3,4 kat (aralık 2,3-7,9 kat) artışa yol açmıştır. Farklı bir çalışmada, siklosporin ile birlikte başka birçok ilaç alan böbrek transplantasyonu yapılmış, ciddi böbrek yetmezliği olan bir hastanın total ezetimib maruz kalımında tek başına ezetimib alan benzer kontrollere göre 12 kat artış görülmüştür. Sağlıklı 12 gönüllüde yapılan iki dönemli, çapraz tasarımlı bir çalışmada, 8 gün süreyle günde 20 mg ezetimib ve 7. günde siklosporinin tekli 100 mg dozunun uygulanması tek başına siklosporin 100 mg dozuna göre siklosporinin EAA'sında ortalama %15 artışa (aralık: %10 azalmadan %51 artışa kadar) yol açmıştır. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda birlikte uygulanan ezetimibin siklosporin maruz kalımına etkisini inceleyen kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Siklosporin tedavisi sırasında ROSALİN'e başlanırken dikkatli olunmalıdır. ROSALİN ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar:

Eşzamanlı ezetimib uygulanması (günde 10 mg) sağlıklı 12 erişkin erkekte yapılan bir çalışmada varfarinin biyoyararlanımını ve protrombin zamanını anlamlı olarak etkilememiştir. Ezetimibin varfarin veya fluindiona eklendiği hastalarda INR'de artışa ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. ROSALİN, varfarin, diğer kumarin türevi antikoagülanlar veya fluindion ile birlikte kullanıldığında INR uygun şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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. ROSALİN'in bu taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak kullanılması rosuvastatin plazma konsantrasyonunda ve miyopati riskinde artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5 Tablo 1).

Siklosporin

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

Proteaz inhibitörleri

Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eşzamanlı proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde arttırabilir (Bkz. Tablo 1). Örneğin, bir farmakokinetik çalışmasında, 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, ROSALİN dozunda, rosuvastatin maruziyetinde beklenen artışa dayalı dikkatli ayarlamalar yapıldıktan sonra değerlendirilebilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 Tablo 1). Atazanavir/ritonavir veya lopinavir/ritonavir kombinasyonu kullananlarda rosuvastatinin günlük kullanımı 10 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar

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

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere 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 arttırırlar, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. ROSALİN'in 10/40 mg dozunun bir fibrat ile (gemfibrozil ve fenofibrat gibi) ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Bu tip hastalarda 10/5 mg ROSALİN dozuyla 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 etkileşim ile ilgili klinik 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 barsak motilitesini arttırmasına bağlı olabilir.

Tikagrelor:

Tikagrelor rosuvastatinin böbrekten atılımını artırabilir ve rosuvastatin birikim riskini artırırr. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, bazı olgularda, tikagrelor ve rosuvastatinin birlikte kullanımı böbrek fonksiyonunda azalma, CPK düzeyinde artış ve rabdomiyolize yol açmıştır.

Sitokrom P450 enzimleri

İn vitro ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör veya indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, rosuvastatin, bu izoenzimler için zayıf bir substrattır. Bu nedenle, sitokrom P450 enzimleri ile metabolizmaya bağlı ilaç etkileşimi beklenmez. Rosuvastatinin, flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) 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 arttırdığı 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).
Eğer tıbbi ürünün rosuvastatin EAA 2 katından az yükselttiği gözlemlenirse, başlangıç dozu azaltılmak zorunda değildir ancak rosuvastatin dozu 20 mg'ı geçecek şekilde yükseltilirse dikkatli olunmalıdır.

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

Rosuvastatin EAA değerinde 2 katı veya 2 katından fazla artış

Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi	Rosuvastatin doz rejimi	Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg- 100 mg- 100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) 15 gün boyunca günde bir defa	10 mg, tek doz	7,4 kat ↑
Siklosporin 75 mg BID ila 200 mg BID, 6 ay	10 mg OD, 10 gün	7,1 kat ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 gün	5 mg, tek doz	5,2 kat ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 gün	5 mg, tek doz	3,8 kat ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 gün	10 mg, tek doz	3,1 kat ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, tek doz	2,7 kat ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 gün	5 mg, tek doz	2,6 kat ↑
Teriflunomid	Mevcut değil	2,5 kat ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 gün	10 mg, tek doz	2,3 kat ↑

Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 gün	5 mg OD, 7 gün	2,2 kat ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 gün	10 mg tek doz	2,8 kat ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 gün	20 mg OD, 7 gün	2,1 kat ↑
Capmatinib 400mg BID	10 mg, tek doz	2,1 kat ↑
Klopidogrel 300 mg yükleme, takiben 24 saatte, 75 mg	20 mg, tek doz	2 kat ↑
Fostamatnib 100 mg, günde iki kez	20 mg, tek doz	2 kat ↑
Febukstat 120 mg OD	10 mg, tek doz	1,9 kat ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 gün	80 mg, tek doz	1,9 kat ↑
Rosuvastatin EAA değerinde 2 katından az artış		
Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi	Rosuvastatin doz rejimi	Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik*
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 ↑**
Rosuvastatin EAA değerinde düşüş		
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, eşzamanlı uygulama ve rosuvastatinin tek başına kullanılması arasındaki basit bir oranı temsil eder. % değişiklik olarak sunulan veriler, tek başına rosuvastatine kıyasla % farklılığı temsil eder.

Artış "↑"ve azalma "↓" ile ifade edilmiştir.

** Farklı rosuvastatin dozlarında çeşitli etkileşim çalışmaları yürütülmüştür, tabloda en anlamlı oran gösterilmiştir.
EAA = Eğri altındaki alan; OD = günde bir kez; BID = günde iki kez; TID = günde üç kez; QID = günde dört kez

Aşağıdaki tıbbi ürünün/kombinasyonlarının, rosuvastatin ile eş zamanlı uygulanmasının EAA oranı üzerinde klinik olarak belirgin bir etkisi yoktur:
Aleglitazar 0,3 mg 7 gün dozlama; Fenofibrat 67 mg 7 gün günde üç kez dozlama; Flukonazol 200 mg 11 gün günde bir kez dozlama; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 gün günde iki kez dozlama; Ketokonazol 200 mg 7 gün günde iki kez dozlama; Rifampin 450 mg 7 gün günde bir kez dozlama; Silimarin 140 mg 5 gün günde üç kez dozlama.

Rosuvastatinin birlikte kullanıldığı tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

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

Oral kontraseptifler/Hormon replesman tedavisi (HRT)
Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin eğri altında kalan alanında, sırasıyla %26 ve %34 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 eş zamanlı 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 ROSALİN tedavisi kesilmelidir. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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)

ROSALİN kullanan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

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

ROSALİN gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, ROSALİN tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

ROSALİN laktasyon döneminde kontrendikedir.

Sıçanlardaki çalışmalar ezetimibin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Ezetimibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Rosuvastatin, sıçanların sütüne geçmektedir. Rosuvastatin'in insanlarda anne sütüne geçip geçmediği konusunda bilgi yoktur (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Rosuvastatin ile yapılan hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Ezetimibin insan fertilitesi üzerindeki etkisi hakkında klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Ezetimibin erkek veya dişi sıçanların fertilitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Ezetimibin araç ve makine kullanımına etkisi üzerine yapılmış çalışma yoktur. Ancak araç ve makine kullanırken, baş dönmesinin rapor edildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ezetimib ile ilişkili istenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin listesi (klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyim) 112 haftaya kadar devam eden klinik çalışmalarda günde 10 mg ezetimib tek başına 2396 hastaya, bir statin ile birlikte 11.308 hastaya veya fenofibrat ile birlikte 185 hastaya uygulanmıştır. İstenmeyen reaksiyonlar genellikle hafif ve geçiciydi olarak belirlenmiştir. Ezetimib ile bildirilen istenmeyen olayların genel insidansı plaseboyla bildirilen ile benzerdir. İstenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranı da ezetimib ve plasebo için benzerdi bulunmuştur.

Ezetimib tek başına veya bir statin ile birlikte uygulandığında:

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar tek başına ezetimib alan hastalarda (n=2.396) plaseboya (n=1.159) veya bir statin ile birlikte ezetimib (n=11.308) alan hastalarda birlikte uygulanan statine (n=9.361) göre daha yüksek insidansla bildirilmiştir. Ezetimibin (monoterapi olarak veya bir statin ile birlikte uygulanan) klinik çalışmalarında gözlenen veya pazarlama sonrası kullanımda ezetimibin tek başına veya bir statinle uygulanması sonucu bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 2'de listelenmiştir. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına göre sunulmaktadır.

Sıklıklar şöyle tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000) ve çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor).

Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı Sıklık	Advers Reaksiyonlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor	Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor	Döküntü, ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem dahil aşırı aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın olmayan	İştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	
Bilinmiyor	Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş ağrısı
Yaygın olmayan	Parestezi
Bilinmiyor	Baş dönmesi
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Sıcak basması, hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan	Öksürük

Bilinmiyor	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Karın ağrısı, ishal, karında şişlik
Yaygın olmayan	Hazımsızlık, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı, ağız kuruluğu, gastrit
Bilinmiyor	Pankreatit, kabızlık
Hepato-bilier hastalıklar	
Bilinmiyor	Hepatit, kolelitiyazis, kolesistit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan	Kaşıntı, döküntü, ürtiker
Bilinmiyor	Eritema multiforme
Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın	Miyalji
Yaygın olmayan	Eklem ağrısı, kas spazmları, boyun ağrısı, sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, uzuvlarda ağrı
Bilinmiyor	Miyopati/rabdomiyoliz (bkz.bölüm 4.4)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Bitkinlik
Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı, ağrı, asteni, periferik ödem
Araştırmalar	
Yaygın	ALT ve/veya AST yükselmesi
Yaygın olmayan	CPK düzeyinde artış; gamaglutamil transferaz artışı; anormal karaciğer fonksiyon testi

Ezetimib ve fenofibrat birlikte uygulandığında;

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı

Çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik bir çalışma, karışık hiperlipidemili hastalarda yapılmıştır. 625 hasta 12 haftaya kadar tedavi edilirken 576 hasta 1 yıla kadar tedavi görmüştür. Bu çalışmada 172 hasta ezetimib ve fenofibrat ile aldıkları tedaviyi 12 haftada tamamlamışlar ve 230 hasta ezetimib ve fenofibratla aldıkları tedaviyi (109 hasta tedavinin ilk 12 haftasında sadece ezetimib almıştır) 1 yılda tamamlamıştır. Bu çalışma tedavi grupları arasındaki sık görülmeyen durumları karşılaştırmak üzere tasarlanmamıştır. Serum transaminazlarındaki klinik olarak önemli (>3 X NÜS, ardışık) yükselmelerin insidansı (%95 GA (güven aralığı)) fenofibrat monoterapisi ve ezetimib ile birlikte fenofibrat tedavisinde %4,5 (1,9, 8,8) ve %2,7 (1,2, 5,4)'tür. Kolesistektomi için karşılık gelen insidansı, fenofibrat monoterapisi için ve ezetimib ile birlikte fenofibrat için sırasıyla %0,6 (0.0, 3,1) ve %1,7 (0,6, 4.0)'dir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Pediyatrik (6-17 yaş arası) Hastalar

Heterozigot ailesel veya ailesel olmayan hiperkolesterolemisi olan pediyatrik (6 ila 10 yaş) hastaları kapsayan bir çalışmada (n = 138), ALT ve/veya AST artışları (≥ 3X NÜS, ardışık), plasebo grubundaki %0 ile karşılaştırıldığında ezetimib hastalarında %1,1 (1 hasta) olarak gözlenmiştir. CPK artışı (≥ 10X NÜS) söz konusu olmamıştır. Miyopati vakası rapor edilmemiştir.

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili adolesan (10-17 yaş arası) hastalarda (n =248) yürütülen bir çalışmada ALT ve/veya AST'de (≥3 X NÜS, ardışık) yükselmeler ezetimib/simvastatin alan hastaların %3'ünde (4 hasta) ve simvastatin monoterapi grubundaki hastaların %2'sinde (2 hasta) gözlenmiştir; CPK'de (≥10X NÜS) yükselme için rakamlar sırasıyla %2 (2 hasta) ve %0'dır. Hiçbir miyopati vakası bildirilmemiştir.

Bu çalışma seyrek istenmeyen ilaç reaksiyonları karşılaştırılacak şekilde tasarlanmamıştır.

Koroner Kalp Hastalığı ve AKS Olay Öyküsü olan Hastalar

Ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9067; bunlardan %6'sı ezetimib/simvastatin dozu 10/80 mg'ye titre edilmiştir) veya simvastatin 40 mg (n=9077; bunlardan %27'sinde simvastatin dozu 80 mg'ye titre edilmiştir) ile tedavi edilen 18144 hastayı içeren IMPROVE-IT çalışmasında (bkz. bölüm 5.1), güvenlilik profillerinin medyan 6,0 yıllık takip döneminde benzer olduğu saptanmıştır. İstenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranları ezetimib/simvastatin tedavisi alan hastalarda %10,6 ve simvastatin ile tedavi edilen hastalarda %10,1'dir. Miyopati insidansı ezetimib/simvastatin için %0,2 ve simvastatin için %0,1'dir; miyopati kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK değerinde normal üst sınırın (NÜS) ≥10 katı yükselme veya peşpeşe iki ölçümde CK ≥5 ve <10 x NÜS yükselme gözlenmesi

şeklinde tanımlanmıştır. Rabdomiyoliz insidansı ezetimib/simvastatin için %0,1 ve simvastatin için %0,2 olarak belirlenmiştir; rabdomiyoliz kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK değerinde ≥10 x NÜS yükselmeye eşlik eden böbrek hasarı kanıtları veya CK ≥10000 mU/mL olarak tanımlanmıştır. Transaminazlarda ardışık yükselmelerin (>3 X NÜS) insidansı ezetimib/simvastatin için %2,5 ve simvastatin için %2,3'dür (bkz. bölüm 4.4.) Safra kesesiyle ilişkili istenmeyen etkiler ezetimib/simvastatin tedavisine yerleştirilen hastaların %3,1'inde ve simvastatin tedavisine yerleştirilen hastaların %3,5'inde bildirilmiştir. Kolesistektomi nedeniyle hospitalizasyonların insidansı her iki tedavi grubunda %1,5'dir. Ezetimib/simvastatin veya simvastatin alan hastaların sırasıyla %9,4 ve %9,5'ine çalışma döneminde kanser (herhangi yeni malignite olarak tanımlanmıştır) tanısı konmuştur.

Kronik Böbrek Hastalığına Sahip Hastalar

Günlük ezetimib 10 mg ve simvastatin 20 mg sabit doz kombinasyonu (n = 4650) veya plasebo (n = 4620) ile tedavi edilen 9000'den fazla hastayı kapsayan Kalp ve Böbrek Koruma Çalışmasında (SHARP) güvenlilik profilleri 4,9 yıllık medyan takip süresince karşılaştırılabilirdir. Bu klinik çalışmada, yalnızca ciddi advers olaylar ve herhangi bir advers olay nedeniyle tedavi kesintileri kaydedilmiştir. Advers olaylar nedeniyle tedavinin bırakılma oranı benzerdir (simvastatin ile birlikte ezetimib ile tedavi edilen hastalarda %10,4, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %9,8). Miyopati/rabdomiyoliz insidansı, simvastatin ile birlikte ezetimib ile tedavi edilen hastalarda %0,2 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0,1'di. Transaminazların ardışık artışları (> 3X NÜS), simvastatin ile birlikte ezetimib ile tedavi edilen hastalarda %0,7 iken plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0,6 olarak bulunmuştur (bkz. bölüm 4.4). Bu klinik çalışmada, kanser (simvastatin ile birlikte ezetimib için %9,4, plasebo için %9,5), hepatit, kolesistektomi veya safra taşı komplikasyonları veya pankreatit dahil olmak üzere önceden belirlenmiş advers olayların insidansında istatistiki olarak anlamlı artışlar olmamıştır.

<u>Laboratuvar Değerleri:</u>

Kontrollü klinik monoterapi çalışmalarında serum transaminazlarda (ALT ve/veya AST ≥ 3 X NÜS) klinik olarak gözlenen önemli artışların insidansı, ezetimib (%0,5) ile plasebo (%0,3) arasında benzer bulunmuştur. Birlikte uygulama çalışmalarında statinle birlikte ezetimib uygulanan hastalarda insidans %1,3 iken, sadece statinle tedavi edilen hastalarda insidans %0,4'tür. Bu yükselişler genellikle asemptomatik, kolestazla ilişkisi olmayan ve tedavinin sona erdirilmesiyle veya tedavinin devamında son bulan etkilerdir (Bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda CPK > 10 X NÜS tek başına ezetimib uygulanan 1674 hastanın 4'ünde (%0,2) rapor edilmesine karşın plasebo uygulanan 786 hastanın 1'inde (%0,1) ve ezetimib ile birlikte statin uygulanan 917 hastanın 1'inde (%0,1) ve yalnızca statin uygulanan 929 hastanın 4'ünde (%0,4) rapor edilmiştir. İlgili kontrol kolu (plasebo veya yalnız statin) ile karşılaştırıldığında ezetimib ile ilişkili miyopati ve rabdomiyolizde artış gözlemlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıkları
Yaygın: Diyabetes mellitus[1]

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik
Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı
Bilinmiyor: Periferal nöropati, uyku bozuklukları (uykusuzluk ve kabus görme dahil), Myastenia gravis

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Oküler myasteni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Diyare

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Pirürit, döküntü, ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç etkileşimi (DRESS)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Miyopati (miyozit dahil), rabdomiyoliz, lupus benzeri sendrom, kas yırtılması

Çok seyrek: Artralji

Bilinmiyor: Bazen ruptür komplikasyonlu tendon bozuklukları, immun aracılı nekrotizan miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

[1] Sıklık risk faktörlerinin (açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L), VKİ > 30 kg/m2, trigliserit artışı, hipertansiyon öyküsü). 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 arttırılması 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 (>5xULN), 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ezetimib

Klinik çalışmalarda günde 50 mg ezetimibin 15 sağlıklı bireye 14 güne kadar uygulanması veya günde 40 mg ezetimibin primer hiperkolesterolemili 18 hastaya 56 güne kadar uygulanması genel olarak iyi tolere edilmiştir. Hayvanlarda: sıçanlarda ve farelerde ezetimibin tekli oral 5000 mg/kg dozları ve 3000 mg/kg dozlarından sonra toksisite gözlenmemiştir.

Ezetimib ile çok az sayıda doz aşımı olgusu bildirilmiştir; bunların çoğu istenmeyen olaylar ile ilişkili olmamıştır. Bildirilen istenmeyen olaylar ciddi değildir. Doz aşımı halinde, semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

Rosuvastatin

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: C10BA06

Etki mekanizması

Ezetimib

Ezetimib kolesterol ve ilişkili bitki sterollerinin barsaktan emilimini seçici olarak inhibe eden yeni bir lipid düşürücü bileşik sınıfına mensuptur. Ezetimib oral olarak aktiftir ve diğer kolesterol düşürücü ilaçlardan (HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (statinler), safra asidi sekestranları [reçineler], fibrik asit türevleri ve bitki stenolleri) farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Ezetimibin moleküler hedefinin sterol taşıyıcısı Niemann- Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) molekülü olduğu gösterilmiştir; NPC1L1 kolesterol ve fitosterollerin barsaktan uptake'inde rol oynar.

Ezetimib ince barsağın fırçamsı kenarına lokalize olur ve kolesterol emilimini inhibe ederek karaciğere giden barsak kolesterolünü azaltır; statinler ise karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Birlikte bu iki mekanizma komplementer kolesterol azaltımı sağlar. Hiperkolesterolemili 18 hastada yapılan 2 haftalık klinik bir çalışmada Ezetimib barsaktan kolesterol emilimini plaseboya göre %54 inhibe etmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Ezetimibin kolesterol emilimini inhibe etmede seçiciliğini belirlemek amacıyla bir dizi klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Ezetimib, [14C]-kolesterol emilimini inhibe ederken trigliseridler, yağ asitleri, safra asitleri, progesteron, etinil östradiol veya yağda çözünen vitaminlerin (A ve D) emilimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin total-K ve LDL-K düzeyiyle doğru orantılı ve HDL-K düzeyiyle ters orantılı şekilde değiştiğini ortaya koymuştur.

Ezetimibin bir statin ile birlikte uygulanması KKH ve AKS olay öyküsü olan hastalarda kardiyovasküler olayların riskini azaltmada etkilidir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kontrollü klinik çalışmalarda, monoterapi şeklinde veya bir statin ile birlikte uygulanan ezetimib hiperkolesterolemili hastalarda total kolesterol (total-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein B (Apo B) ve trigliseridleri (TG) anlamlı olarak düşürmüş ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-K) yükseltmiştir.

Primer Hiperkolesterolemi

Sekiz haftalık çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, statin monoterapisi alan ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (NCEP) LDL-K hedefinde olmayan (başlangıç özelliklerine bağlı olarak 2,6 - 4,1 mmol/L [100 - 160 mg/dL]) 769 hiperkolesterolemili hasta devam eden statin tedavisine ek olarak ezetimib 10 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir.

Başlangıçta LDL-K hedefinde olmayan, statin tedavisi alan hastalarda (~%82), ezetimibe randomize edilenlerde çalışmanın son noktasında LDL-K hedefine ulaşanların oranı plaseboya randomize edilenlere göre anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla %72 ve %19). LDL-K azaltımları birbirinden anlamlı olarak farklıdır (Ezetimib için %25, plasebo için %4). Ayrıca, devam eden statin tedavisine eklenen ezetimib total-K, Apo B, TG'yi plaseboya göre anlamlı olarak düşürürken HDL-K'yı yükseltmiştir. Statin tedavisine eklenen ezetimib veya plasebo medyan C-reaktif proteini başlangıca göre sırasıyla %10 ve %0 azaltmıştır.

Primer hiperkolesterolemili 1719 hastada yürütülen iki çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü, 12 haftalık çalışmada ezetimib 10 mg, total-K (%13), LDL-K (%19), Apo B (%14) ve TG'yi (%8) plaseboya göre anlamlı olarak düşürmüş ve HDL-K'yı yükseltmiştir (%3). Ayrıca, ezetimib yağda eriyen vitaminlerin (A, D ve E) plazma konsantrasyonları ve protrombin zamanı üzerinde hiçbir etki göstermemiş ve diğer lipid düşürücü ajanlar gibi adrenokortikal steroid hormon üretimini bozmamıştır.

Çok-merkezli, çift-kör, kontrollü bir klinik çalışmada (ENHANCE), heterozigot ailevi hiperkolesterolemili 720 hasta 2 yıl süreyle ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu (n = 357) veya sadece simvastatin 80 mg (n = 363) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil amacı, ezetimib/simvastatin kombinasyon tedavisinin karotid arter intima-media kalınlığı (İMK) üzerindeki etkisini simvastatin monoterapisiyle karşılaştırmaktır. Bu

dolaylı markerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi henüz gösterilmemiştir.

Birincil son nokta olan altı karotid segmentinin tümünde ortalama İMK değişimi B-mod ultrasonla ölçüldüğünde iki tedavi grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (p=0,29). Ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu veya tek başına simvastatin 80 mg ile intima-media kalınlığı çalışmanın 2 yılında sırasıyla 0,0111 mm ve 0,0058 mm artmıştır (başlangıçtaki ortalama karotid İMK sırasıyla 0,68 mm ve 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu LDL-K, total-K, Apo B ve TG'yi simvastatin 80 mg'ye göre anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür. HDL-K'de yüzde artış iki tedavi grubunda benzerdir. Ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu için bildirilen istenmeyen olaylar onun bilinen güvenlilik profiliyle uyumludur.

Pediyatrik popülasyon

Çok merkezli, çift kör, kontrollü çalışmada, 6 ila 10 yaşında olan (ortalama yaş 8,3), heterozigot ailesel veya ailesel olmayan hiperkolesterolemisi (HeFH) olan ve başlangıç LDLK düzeyleri 3,74 ila 9,92 mmol/l olan 138 hasta (59 erkek ve 79 kız), 12 hafta boyunca Ezetimib 10 mg veya plaseboya randomize edilmiştir.

12. haftada ezetimib, plasebo ile karşılaştırıldığında total-K (-%21 vs. %0), LDL-C (-%28 vs. -%1), Apo-B (-%22 vs. -%1) ve non-HDL-K'yı (-%26 vs. %0) anlamlı derecede düşürmüştür. İki tedavi grubuna yönelik sonuçlar TG ve HDL-K için benzerdir (sırasıyla -%6 vs. +%8, +%2 vs. +%1).

Çok-merkezli, çift-kör, kontrollü bir çalışmada, başlangıçtaki LDL-K düzeyleri 4,1 ile 10,4 mmol/L arasında olan, heterozigot ailevi hiperkolesterolemili (HeFH) 10-17 yaş arası (ortalama yaş 14,2) 142 erkek (Tanner evresi II ve üzeri) ve menarş sonrası 106 kız 6 hafta boyunca ezetimib 10 mg ile birlikte simvastatin (10, 20 veya 40 mg) ya da tek başına simvastatin (10, 20 veya 40 mg); sonraki 27 haftada ezetimib ile birlikte 40 mg simvastatin veya tek başına 40 mg simvastatin ve sonraki 20 hafta boyunca açık etiketli olarak birlikte uygulanan ezetimib ve simvastatin (10 mg, 20 mg veya 40 mg) tedavisine randomize edilmiştir.

Altıncı haftada, ezetimib ile birlikte simvastatin uygulanması (tüm dozlar) total-K (%38'e karşı %26), LDL-K (%49'a karşı %34), Apo B (%39'a karşı %27) ve non-HDL-K'yi (%47'ye karşı %33) tek başına simvastatine (tüm dozlar) göre anlamlı olarak düşürmüştür. İki tedavi grubunda

TG ve HDL-K sonuçları benzerdir (-%17'ye karşı -%12 ve + %7'ye karşı +%6). 33. haftadaki sonuçlar 6. haftadakilerle benzerdir ve NCEP AAP'nin ideal LDL-K hedefine (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) ulaşanların sayısı ezetimib ile 40 mg simvastatin alan (%62) hastalarda 40 mg simvastatin (%25) alanlara kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Açık etiketli fazın sonu olan 53. haftada lipid parametreleri üzerindeki etkiler korunmuştur.

Günde 40 mg'dan yüksek simvastatin dozlarıyla birlikte uygulanan ezetimibin güvenlilik ve etkililiği 10-17 yaş arası pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır. Simvastatin ile birlikte uygulanan ezetimibin güvenliliği ve etkililiği 10 yaşından küçük pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır. 17 yaşından küçük hastalarda ezetimib ile uzun süreli tedavinin erişkin çağda morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki etkililiği incelenmemiştir.

Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesi

Sonuçlarda Azaltımın İyileştirilmesi: Uluslararası Vytorin Etkinlik Çalışması (IMPROVE-IT) akut koroner sendrom (AKS; akut miyokard enfarktüsü [ME] veya kararsız angina [KA]) nedeniyle hospitalizasyondan sonraki 10 gün içinde çalışmaya dahil edilen 18144 hastada yürütülen çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü bir çalışmadır. AKS ile başvurdukları tarihte hastaların LDL-K değeri eğer lipid düşürücü tedavi almamışlarsa ≤ 125 mg/dL (≤ 3,2 mmol/L) ve lipid düşürücü tedavi almışlarsa ≤100 mg/dL'dır (≤ 2,6 mmol/L). Tüm hastalar ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9067) veya simvastatin 40 mg (n=9077) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiş ve medyan 6,0 yıl boyunca takip edilmiştir.

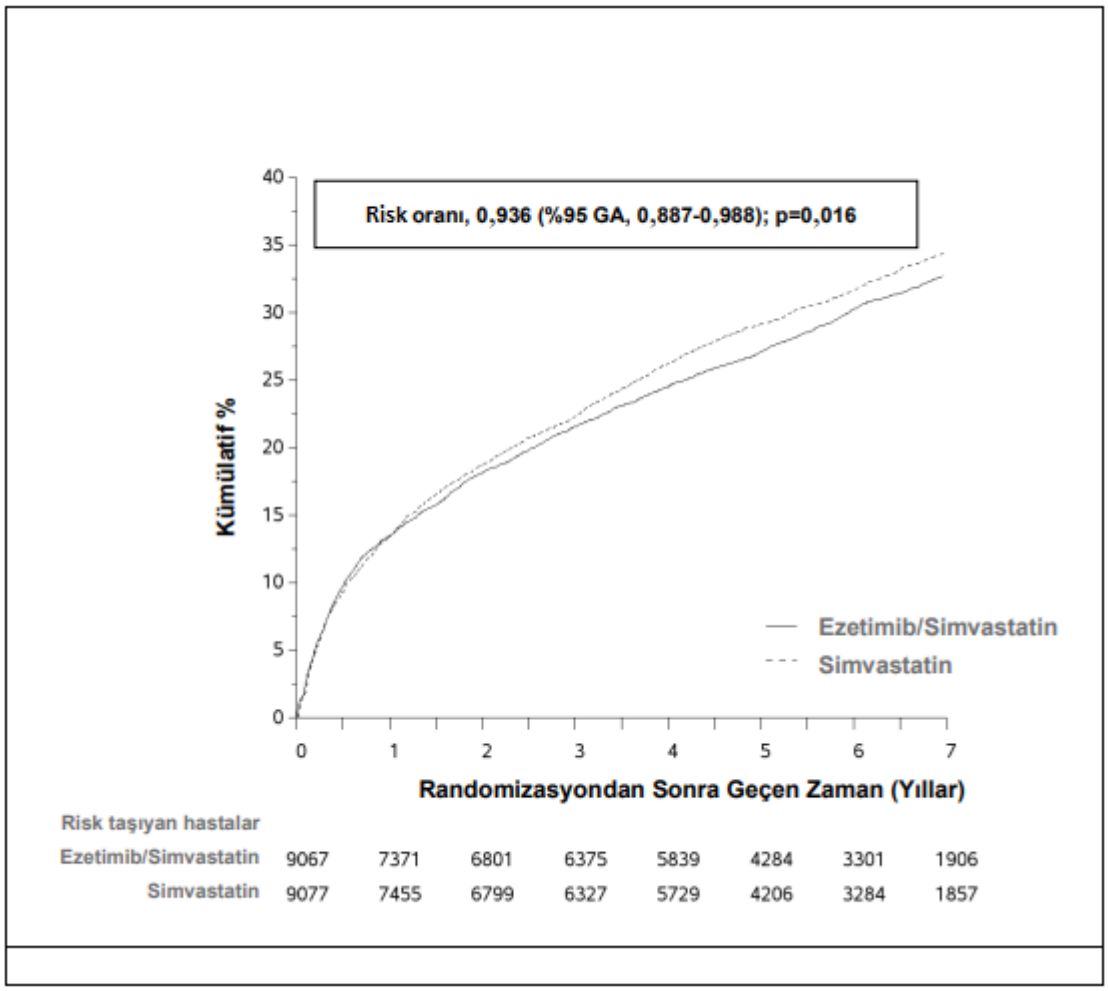
Hastaların ortalama yaşı 63,6'dır; %76'sı erkek, %84'ü beyaz ve %27'si diyabetiktir. Çalışmaya giriş için kriter olan olay tarihinde ortalama LDL-K değeri lipid düşürücü tedavi (n=6390) alanlarda 80 mg/dL (2,1 mmol/L) ve daha önce lipid düşürücü tedavi almamış olanlarda 101 mg/dL'dir (2,6 mmol/L) (n=11594). Çalışmaya giriş kriteri olan AKS olayı için hospitalizasyondan önce, hastaların %34'ü statin tedavisi almaktadır. Birinci yılda, tedaviye devam eden hastalarda ortalama LDL-K ezetimib/simvastatin grubunda 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) ve simvastatin monoterapisi alan grupta 69,9 mg/dL'dir (1,8 mmol/L). Lipid değerleri genellikle çalışma tedavisine devam eden hastalardan elde edilmiştir.

Birincil son nokta, kardiyovasküler ölüm, majör koroner olaylar (MKO'lar; randomize tedaviye yerleşimden en az 30 gün sonra meydana gelen ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, hospitalizasyon gerektiren belgelenmiş kararsız angina veya herhangi bir koroner revaskülarizasyon prosedürü olarak tanımlanmıştır) ve ölümcül olmayan inmenin bileşimidir.

Çalışma, simvastatine eklenen ezetimib tedavisinin kardiyovasküler ölüm, MKO ve ölümcül olmayan inmeyi içeren birincil birleşik son noktayı tek başına simvastatine göre azaltmada ilave yarar sağladığını göstermiştir (relatif risk azaltımı %6,4, p=0,016).Birincil son nokta ezetimib/simvastatin grubunda yer alan 9067 hastadan 2572'sinde (7 yıllık Kaplan-Meier [KM] oranı %32,72) ve tek başına simvastatin grubundaki 9077 hastadan 2742'sinde ortaya çıkmıştır (7 yıllık KM oranı %34,67) (bkz. Şekil 1 ve Tablo 1) Bu ilave yararın, kardiyovasküler olayların riskini azaltmada etkin oldukları gösterilmiş diğer statinlerin eş zamanlı uygulanmasıyla benzer olması beklenmektedir (bkz. Tablo 1).

Ezetimib/simvastatinin tedavi etkisi cinsiyet, yaş, ırk, tıbbi öyküde diabetes mellitus varlığı, başlangıçtaki lipid düzeyleri, önceki statin tedavisi, geçirilmiş inme veya hipertansiyonu içeren pek çok alt grupta tüm sonuçlarla genellikle uyumlu bulunmuştur.

Şekil 1: Ezetimib/simvastatinin kardiyovasküler ölüm, major koroner olay veya ölümcül olmayan inmeyi içeren birincil birleşik son nokta üzerindeki etkisi



Tablo 3

IMPROVE-IT'e Randomize Edilen Tüm Hastalarda Tedavi Grubuna göre Majör Kardiyovasküler Olaylar

Sonuç	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg[a] (n=9067)		Simvastatin 40 mg[b] (n=9077)		Tehlike Oranı (%95 GA)	p-değeri
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Birincil Birleşik Etkinlik Son Noktası						
(KV ölüm, Majör Koroner Olaylar ve ölümcül olmayan inme)	2572	%32,72	2742	%34,67	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
İkincil Birleşik Etkinlik Son Noktaları						
30 gün sonra KKH'ye bağlı ölüm, ölümcül olmayan ME, acil koroner revaskülarizasyon	1322	%17,52	1448	%18,88	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MKO, ölümcül olmayan inme, ölüm (tüm nedenler)	3089	%38,65	3246	%40,25	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
KV ölüm, ölümcül olmayan ME, hospitalizasyon gerektiren kararsız angina, herhangi revaskülarizasyon, ölümcül olmayan inme	2716	%34,49	2869	%36,20	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Birincil Birleşik Son Noktanın Bileşenleri ve Seçilmiş Etkinlik Son Noktaları (herhangi bir zamanda tanımlanan olayın ilk kez görülmesi)						
Kardiyovasküler ölüm	537	%6,89	538	%6,84	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Majör Koroner Olay:						
Ölümcül olmayan ME	945	%12,77	1083	%14,41	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Hospitalizasyon gerektiren kararsız angina	156	%2,06	148	%1,92	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
30 gün sonra koroner revaskülarizasyon	1690	%21,84	1793	%23,36	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ölümcül olmayan inme	245	%3,49	305	%4,24	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Tüm ME'ler (ölümcül ve ölümcül olmayan)	977	%13,13	1118	%14, 82	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Tüm inmeler (ölümcül ve ölümcül olmayan)	296	%4,16	345	%4,77	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Hemorajik olmayan inme[d]	242	%3,48	305	%4,23	0, 793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorajik inme	59	%0,77	43	%0,59	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Herhangi bir nedenle ölüm	1215	%15,36	1231	%15,28	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

[a] Hastaların %6'sı ezetimib/simvastatin 10/80 mg'ye yukarı yönlü titre edilmiştir.
[b] Hastaların %2'si simvastatin 80 mg'ye yukarı yönlü titre edilmiştir.
[c] 7. yılda Kaplan-Meier tahmini.
[d] İskemik inmeyi veya tipi belirlenmemiş inmeyi içerir.

Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) Majör Vasküler Olayların Önlenmesi

Kalp ve Böbrek Koruma (SHARP) çalışması kronik böbrek hastalığı olan 9438 hastada (üçte biri başlangıçta diyaliz tedavisi almaktaydı) yürütülen çok-uluslu, randomize, plasebokontrollü, çift-kör bir çalışmadır. Toplam 4650 hasta ezetimib 10 mg ile simvastatin 20 mg'nin sabit dozlu bir kombinasyonunu ve 4620 hasta plasebo almak üzere randomize edilmiş ve medyan 4,9 yıl izlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 62'dir, %63'ü erkek, %72'si beyaz ve %23'ü diyabetiktir.

Diyalize girmeyen hastalarda hesaplanmış ortalama glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 26,5 mL/dak/1,73 m2 ’dir. Lipidler için hiçbir giriş kriteri yoktu. Başlangıçta ortalama LDL-K 108 mg/dL’dir. Bir yıl sonra, çalışma ilacını artık almayan hastalar dahil olmak üzere, tek başına simvastatin ile LDL-K plaseboya göre %26 azalırken, ezetimib 10 mg ve simvastatin 20 mg kombinasyonuyla %38 oranında azalmıştır.

SHARP protokolünde tanımlanan birincil karşılaştırma sadece başlangıçta ezetimib ile kombine simvastatin grubuna (n = 4193) veya plasebo (n = 4191) grubuna randomize edilen hastalarda "majör vasküler olayların" (MVO; ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya kardiyak ölüm, inme ya da herhangi bir revaskülarizasyon prosedürü şeklinde tanımlanmıştır) tedavi amaçlı analizidir. İkincil analizler ezetimib ile simvastatin kombinasyonuna (n = 4650) veya plaseboya (n = 4620) randomize edilen (çalışmanın başlangıcında veya 1.yılda) tüm kohort için analiz edilen aynı birleşik son noktayı ve ayrıca bu birleşik son noktanın bileşenlerini içermiştir.

Birincil son nokta analizi ezetimib ile simvastatin kombinasyonunun majör vasküler olayların riskini (plasebo grubunda olayların görüldüğü 749 hastaya karşılık ezetimib ile kombine simvastatin grubunda 639 hasta) relatif riskte %16 azalmayla birlikte anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir (p = 0,001).

Bununla birlikte, bu çalışma KKH hastalarında majör vasküler olayların riskini anlamlı düzeyde azaltmadaki etkinliğe tek bir bileşenin (ezetimib) katkısını ayrı olarak incelemek amacıyla tasarlanmamıştır.

Tüm randomize edilmiş hastalarda majör vasküler olayların her bir bileşeni Tablo 2’de sunulmaktadır. Ezetimib ile simvastatin kombinasyonu inme ve herhangi bir revaskülarizasyonun riskini anlamlı düzeyde azaltmış ve ölümcül olmayan ME ve kardiyak ölüm açısından ezetimib ile simvastatin kombinasyonu lehine anlamlı olmayan rakamsal farklar gözlenmiştir.

Tablo 4

SHARP'da randomize edilen tüm hastalarda Tedavi Grubuna göre Majör Vasküler Olaylar [a]

Sonuç	Ezetimib 10 mg ile simvastatin 20 mg kombinasyonu (n=4650)	Plasebo (n=4620)	Risk Oranı (%95 GA - güven aralığı)	P-değeri
Majör Vasküler Olaylar	701 (%15,1)	814 (%17,6)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Ölümcül olmayan ME (miyokard enfarktüsü)	134 (%2,9)	159 (%3,4)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Kardiyak Ölüm	253 (%5,4)	272 (%5,9)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
İnme	171 (%3,7)	210 (%4,5)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Hemorajik olmayan İnme	131 (2, 8%)	174 (%3,8)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorajik İnme	45 (%1,0)	37 (%0,8)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Revaskülarizasyon	284 (%6,1)	352 (%7,6)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Majör Aterosklerotik Olaylar (MAO)[b]	526(%11,3)	619 (%13,4)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

[a] Ezetimib ile simvastatin kombinasyonu veya plaseboya başlangıçta ya da 1.yılda randomize edilen tüm SHARP hastalarının tedavi amaçlı analizi

[b] MAO; ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, koroner ölüm, hemorajik olmayan inme veya herhangi revaskülarizasyoun bileşimi olarak tanımlanmıştır.

Ezetimib ve simvastatin kombinasyonuyla LDL kolesterolde sağlanan mutlak azalma başlangıçta LDL-K değeri düşük olan hastalarda (<2,5 mmol/L) ve başlangıçta diyaliz tedavisi almakta olan

hastalarda diğer hastalara göre daha düşüktür ve bu iki grupta karşılık gelen risk azaltımları zayıflamıştır.

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi (HoFH)

Çift-kör, randomize, 12 haftalık bir çalışma klinik ve/veya genotipik HoFH tanısı koyulmuş, eş zamanlı LDL afereziyle birlikte veya aferez olmaksızın atorvastatin veya simvastatin (40 mg) alan 50 hastayı incelemiştir. Atorvastatin (40 veya 80 mg) veya simvastatin (40 veya 80 mg) ile birlikte uygulanan ezetimib LDL-K'yı simvastatin veya atorvastatin monoterapi dozunun 40 mg'den 80 mg'ye yükseltilmesine göre %15 oranında anlamlı olarak düşürmüştür.

Homozigot Sitosterolemi (Fitosterolemi)

Çift-kör, plasebo-kontrollü, 8 haftalık bir çalışmada homozigot sitosterolemili 37 hasta ezetimib 10 mg (n = 30) veya plasebo (n = 7) almak üzere randomize edilmiştir. Bazı hastalar başka tedaviler alıyorlardı (örn. statinler, reçineler). Ezetimib iki önemli bitki sterolünü (sitosterol ve kampesterol) başlangıca göre sırasıyla % 21 ve % 24 oranında azaltmıştır. Bu popülasyonda sitosterol düşürümünün morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Aort Stenozu

Aort Stenozunda Simvastatin ve ezetimib (SEAS) çalışması, Doppler ile ölçülen 2,5 - 4,0 m/s aralığında aort pik akış hızıyla belgelenen asemptomatik aort stenozu (AS) olan 1873 hastada ortalama 4,4 yıl yürütülen çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya sadece, statin tedavisinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla gerekli olduğu düşünülmeyen hastalar dahil edilmiştir. Hastalar plasebo veya ezetimib 10 mg ile birlikte uygulanan simvastatin 40 mg/gün tedavisi almak üzere randomize edilmiştir.

Birincil son nokta kardiyovasküler ölüm, aort kapağı değiştirme (AVR) cerrahisi, AS'nin ilerlemesine bağlı konjestif kalp yetmezliği (KKY), ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, koroner arter bypass graftı (CABG), perkutan koroner girişim (PCI), kararsız angina nedeniyle hospitalizasyon ve hemorajik olmayan inmeyi içeren majör kardiyovasküler olayların bir bileşimidir. Önemli ikincil son noktalar, birincil son nokta olay kategorilerinin alt kümelerinin bileşimleridir.

Plaseboya kıyasla, ezetimib/simvastatin 10/40 mg majör kardiyovasküler olayların riskini anlamlı olarak azaltmamıştır. Birincil sonuç ezetimib / simvastatin grubunda 333 hastada (%35,3) ve plasebo grubunda 355 hastada (%28,3) görülmüştür (ezetimib / simvastatin grubunda

risk oranı (HR), 0,96; %95 güven aralığı, 0,83 - 1,12; p = 0,59). Aort kapağı değişimi ezetimib / simvastatin grubunda 267 hastada (%28,3) ve plasebo grubunda 278 hastada (%29,9) yapılmıştır (tehlike oranı, 1,00; %95 GA, 0,84 - 1,18; p = 0,97). Ezetimib / simvastatin grubunda iskemik kardiyovasküler olaylar (n=148) plasebo grubuna kıyasla (n = 187) daha az hastada görülmüştür (tehlike oranı, 0,78; %95 GA, 0,63 - 0,97; p = 0,02); bunun ana nedeni, koroner arter bypass graftı yapılan hasta sayısının daha az olmasıdır.

Ezetimib / simvastatin grubunda kanser daha sıklıkla görülmüştür (105'e karşı 70, p=0,01). Daha büyük SHARP çalışmasında herhangi bir kanser vakası olan toplam hasta sayısı (438 ezetimib/simvastatine göre 439 plasebo grup) farklı olmadığı için bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Ek olarak, IMPROVE-IT çalışmasında herhangi bir yeni malignitesi olan (853 ezetimib/simvastatin gruba göre 863 simvastatin grup) toplam hasta sayısı anlamlı olarak farklılık yaratmamaktadır ve bu yüzden SEAS çalışmasının bulguları SHARP ya da IMPROVE-IT tarafından konfirme edilememiştir.

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

Tablo 5: 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 güvenlilik

Rosuvastatin, ırk, cinsiyet veya yaştan bağımsız olarak hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili yetişkinlerde ve diyabet hastaları veya ailesel hiperkolesterolemili hastalar gibi özel hasta gruplarında etkilidir.

Faz III çalışmalarından elde edilen havuzlanmış veriler, rosuvastatinin tip IIa ve tip IIb hiperkolesterolemi (ortalama taban LDL-K yaklaşık 185 mg/dL) hastalarının büyük bir kısmında, European Atherosclerosis Society-Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS;1998) kılavuzu tedavi hedeflerine ulaşmada etkili olduğunu göstermiştir; rosuvastatin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %80'inde EAS'nin hedeflediği LDL-K düzeylerine (<116 mg/dL (<3 mmol/L)) 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 HDL-K'nın yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

METEOR adı verilen çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, ortalama LDL-K değeri 154,5 mg/dL (4 mmol/L) olan subklinik aterosklerozlu (Karotis intima media kalınlığına (KIMK) göre belirlenen) ve koroner arter hastalığında düşük riske sahip (10 yıllık Framingham riski <%10), yaşları 45-70 arasında olan 984 hasta, günde tek doz rosuvastatin 40 mg veya plasebo ile 2 yıl boyunca tedavi edilmek üzere randomize edilmişlerdir. Rosuvastatin 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 rosuvastatin 40 mg hedef popülasyonunu temsil etmemektedir. 40 mg'lık doz sadece yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ciddi hiperkolesterolemili hastalarda reçete edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Primer Korunmada Statinlerin Kullanımının Doğrulanması: Rosuvastatini Değerlendiren Bir Girişim Çalışmasında (JUPITER), rosuvastatinin majör aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarının ortaya çıkması üzerindeki etkisi 17.802 erkekte (≥50 yaş) ve kadında (≥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 kişi) bir alt grubun post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisiyle plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p=0,028). Olay oranındaki mutlak risk azalması 1000 hasta yılı başına 8,8'dir. Bu yüksek risk

grubunda toplam mortalite değişmemiştir (p=0,193). Başlangıçtaki SKOR riski ≥%5 olan (65 yaş üzeri hastaların dahil edilmesini sağlayacak şekilde ekstrapolasyon uygulanmıştır) yüksek riskli hastalardan oluşan bir alt grubun (toplam 9302 kişi) post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisinde plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p=0,0003). Olay oranındaki mutlak risk azalması 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) değerin 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'di (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, nonHDL-K, LDL-K/HDL-K, TC/HDL-K, TG/HDL-K, non HDL K/HDL-K, ApoB, ApoB/ApoA-1. Bu değişikliklerin her biri iyileşen lipid cevapları ile bağıntılıdır ve 2 yıl boyunca kalıcı olmuştur.

Tedavinin 24 ayından sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Rosuvastatin randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, çaprazlamalı bir çalışmada günde bir defa uygulanan 20 mg'nin plasebo ile karşılaştırılmasıyla homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen 14 çocuk ve ergende (6 ila 17 yaş arası) araştırılmıştır. Çalışmada hastalara 10 mg rosuvastatinin uygulandığı 4 haftalık bir aktif diyet giriş fazı, öncesinde veya sonrasında 6 haftalık plasebo uygulamasıyla 6 hafta 20 mg rosuvastatinin uygulandığı bir çaprazlama fazı ve tüm hastaların 20 mg rosuvastatin aldığı 12 haftalık bir idame fazı yer almıştır. Çalışmaya girdikleri sırada ezetimib veya aferez tedavisi görmekte olan hastalar tüm çalışma boyunca bu tedavilerine devam etmiştir.

20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedaviyi takiben LDL-K'da plaseboya kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı (p=0,005) bir azalma (%22,3, 85,4 mg/dL veya 2,2 mmol/L) gözlenmiştir. Total-K (%20,1, p=0,003), nonHDL kolesterol (%22,9, p=0,003) ve ApoB'de (%17,1, p=0,024) istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar gözlenmiştir. 20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedaviyi takiben TG, LDL-K/HDL-K, Total-K/HDL-K, nonHDL kolesterol/HDL-K ve ApoB/ApoA-1'de de plaseboya kıyasla azalmalar görülmüştür. Plaseboyla

yapılan 6 haftalık uygulamanın ardından 20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedavi ile LDL-K'da gözlenen azalma 12 haftalık devam eden tedavi sırasında korunmuştur. Bir hastada, yukarı titrasyondan sonra 40 mg ile 6 haftalık tedavinin ardından LDL-K (%8), Total-K (%6,7) ve non-HDL-K'de (%7,4) daha fazla azalma oldu.

Bu hastaların 9'unda 90 haftaya kadar 20 mg rosuvastatin ile uzatılmış açık etiketli tedavi sırasında, LDL-K düşüşü -%12,1 ila -%21,3 aralığında korunmuştur.

Açık etiketli zorunlu titrasyon çalışmasına katılmış olan homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen ve değerlendirilebilir durumda olan 7 çocuk ve ergende (8 ila 17 yaş arası) (yukarıya bakınız) 20 mg rosuvastatinle uygulanan 6 haftalık tedaviyi takiben LDL-K (%21), Toplam-K (%19,2) ve nonHDL kolesterolde (%21) başlangıca göre gözlenen azalma yüzdesinin homozigot ailesel hiperkolesterolemi görülen çocuk ve ergenler üzerinde gerçekleştirilmiş olan yukarıda bahsedilen çalışmada gözlenenle tutarlı olduğu görülmüştür.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Ezetimib

Emilim:

Oral uygulamadan sonra ezetimib hızla emilir ve farmakolojik yönden aktif bir fenolik glukuronata (ezetimib-glukuronat) kapsamlı biçimde konjuge olur. Ortalama pik plazma konsantrasyonlarına (Cmaks) ezetimib ile 4- 12 saatte ve ezetimib-glukuronat ile 1-2 saatte ulaşılır. Ezetimibin mutlak biyoyararlanımı belirlenemez, çünkü bileşik enjeksiyon için uygun olan sulu ortamda neredeyse hiç çözünmemektedir. Ezetimib 10 mg tabletler şeklinde uygulandığında eş zamanlı gıda alımı (yüksek oranda yağ içeren veya yağ içermeyen öğünler) ezetimibin emilim derecesini etkilememiştir. Ezetimib gıdalarla birlikte veya ayrı alınabilir.

Dağılım:
Ezetimib ve ezetimib-glukuronat insan plazma proteinlerine sırasıyla %99,7 ve %88-92 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
Ezetimib, ince barsakta ve karaciğerde glukuronik asit konjugasyonu (faz II reaksiyonu) ile metabolize olur; daha sonra safrayla atılır. İncelenen tüm türlerde minimal oksidatif metabolizma (faz I reaksiyon) gözlemlenmiştir. Ezetimib ve ezetimib-glukuronat plazmada total ilacın sırayla %10 ila %20'si ve %80 ila %90'ını teşkil eder.

Eliminasyon:
Hem ezetimib hem de ezetimib-glukuronat anlamlı enterohepatik geridolaşım kanıtıyla plazmadan elimine edilirler. Ezetimib ve ezetimib- glukuronatın yarılanma ömrü 22 saattir.

İnsan deneklere 14C-ezetimibin (20 mg) oral uygulanmasından sonra, total ezetimib plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93'ünü oluşturmuştur. 10 günlük bir toplama periyodunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %78 ve %11'i, sırasıyla üre ve feçesten geri kazanılmıştır. 48 saat sonra plazmada radyoaktivite ölçülemeyecek düzeylerde bulunmuştur.

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

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

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

formu klinik olarak inaktiftir. HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitenin %90'ından fazlası rosuvastatin tarafından gerçekleştirilir.

Eliminasyon:
Rosuvastatinin yaklaşık %90'ı değişmemiş ilaç olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık %5'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz. Ortalama geometrik plazma klerensi yaklaşık 50 litre/saattir (varyasyon katsayısı %21,7). Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatinin karaciğer tarafından alımı membran taşıyıcısı OATP-C ile olur. Bu taşıyıcı, rosuvastatinin karaciğerden eliminasyonunda önemli bir yer tutar.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Ezetimib:

Pediyatrik hastalar:
6 yaşındaki ve daha büyük çocuklarda ezetimibin farmakokinetiği erişkinlerle benzerdir. 6 yaşından küçük pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri mevcut değildir. Pediyatrik ve adolesan hastalarda klinik deneyim HoFH, HeFH ve sitosterolemili hastaları içerir.

Geriyatrik hastalar:
Total ezetimibin plazma konsantrasyonları yaşlı kişilerde (≥65 yaş) genç kişilere (18-45 yaş arası) göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Ezetimib ile tedavi edilen yaşlı ve genç gönüllülerde LDL-K düşürümü ve güvenlilik profili benzerdir. Dolayısıyla yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:
Ezetimibin tekli 10 mg dozundan sonra, total ezetimibin eğri altında kalan ortalama alanı (EAA) hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 5 ila 6) sağlıklı bireylere göre yaklaşık 1,7 kat artmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru

7 ila 9) 14 gün süren bir çoklu-doz çalışmasında (günde 10 mg) total ezetimibin ortalama EAA değeri 1. günde ve 14. günde sağlıklı bireylere göre yaklaşık 4 kat artmıştır. Orta derecede veya şiddetli (Child-Pugh skoru >9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış ezetimib maruziyetinin etkileri bilinmediğinden, ezetimib bu hastalara önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (n=8; ortalama kreatin klerensi ≤ 30 ml/dak/1,73 m^2) 10 mg'lık tekli dozu sonrasında eğrinin altında kalan alanın (EAA) sağlıklı bireylere (n=9) oranla yaklaşık 1,5 kat arttığı görülmüştür. Bu sonuç klinik olarak anlamlı olmadığı için, böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Bu çalışmadaki başka bir hastada (böbrek transplantasyonu yapılmış, siklosporin dahil pek çok ilaç alan) total ezetimibe maruz kalım 12 kat daha yüksektir.

Cinsiyet

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları erkeklere göre kadınlarda biraz daha yüksektir (yaklaşık %20). ROSALİN içeriğinde yer alan ezetimib ile tedavi edilen erkekler ve kadınlarda LDL-K azaltımı ve güvenlilik profili benzerdir. Dolayısıyla cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmez.

Rosuvastatin

Yaş ve cinsiyet:

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

Irk

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

Böbrek yetmezliği:

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 (KrKI <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 maruziyetinin arttığına ilişkin bir kanıt yoktur. Ancak Child-Pugh puanı 8 ve 9 olan 2 hastada rosuvastatinin sistemik maruziyetinin Child-Pugh puanları daha düşük olan hastalara göre en az 2 kat arttığı gözlenmiştir. Child-Pugh puanları 9'dan fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

Genetik polimorfizmler:

Rosuvastatin dahil, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin dağılımı OATP1B1 ve BCRP taşıyıcı proteinleri aracılığıyladır. SLCO1B1 (OATP1B1) ve/veya ABCG2 (BCRP) genetik polimorfizmleri görülen hastalarda, rosuvastatin maruziyetinde artış riski vardır. Ayrı ayrı SLC01B1 c.521CC ve ABCG2 c.421AA polimorfizmleri, SLC01B1 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:

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

Ezetimib

Ezetimibin kronik toksisitesini inceleyen hayvan çalışmaları toksik etkiler için hiçbir hedef organ ortaya koymamıştır. Dört hafta süreyle ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/gün) ile tedavi edilen köpeklerde sistik kanaldaki kolesterol konsantrasyonu 2,5-3,5 kat yükselmiştir. Ancak günde 300 mg/kg'a kadar dozların verildiği köpeklerle yapılan bir 1 yıllık çalışmada kolelitiyazis veya diğer hepatobiliyer etkilerin insidansında artış gözlenmemiştir. Bu verilerin insanlardaki anlamı bilinmemektedir. Ezetimibin terapötik kullanımıyla ilişkili litojenik (taş oluşumu) risk dışlanamaz.

Ezetimib ve statinlerin kombine uygulandığı çalışmalarda gözlenen toksik etkiler statinler ile tipik olarak gözlenen etkilerdi. Toksik etkilerin bazıları tek başına statinlerle tedavi sırasında gözlenenlerden daha çarpıcıydı. Bu durum kombine tedavide farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlere bağlanmaktadır. Bu tip etkileşimler klinik çalışmalarda ortaya çıkmamıştır.
Miyopatiler sıçanlarda yalnızca insanlardaki terapötik dozun birkaç kat üzerindeki dozlara (statinlerin EAA düzeyinin yaklaşık 20 katı ve aktif metabolitlerin EAA düzeyinin 500-2.000 katı) maruz kalımdan sonra gözlenmiştir.

Bir dizi *in vivo* ve *in vitro* çalışmada, tek başına veya statinler ile birlikte uygulanan ezetimib genotoksik potansiyel sergilememiştir. Ezetimib ile yapılan uzun süreli karsinojenite testleri negatiftir.

Ezetimibin dişi veya erkek sıçanların üreme yeteneği üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır; ayrıca ezetimib sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik değildi ve doğum öncesi ve sonrası gelişimi etkilememiştir. Ezetimib günde 1.000 mg/kg çoklu dozların verildiği gebe sıçanlarda ve tavşanlarda plasenta bariyerinden geçmiştir. Sıçanlarda ezetimib ve statinlerin birlikte uygulanması teratojenik değildi. Gebe tavşanlarda az sayıda iskelet deformitesi (toraks ve kaudal omurlarda füzyon, kaudal omurların sayısında azalma) gözlenmiştir. Ezetimib ile lovastatinin birlikte uygulanması embriyo üzerinde ölümcül etkilere yol açmıştır.

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

Laktoz (İnek sütü kaynaklı)
Hidroksi propil metil selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin selüloz
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Krospovidon
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Opadry II 85G34078 Pink içeriği olarak;
Polivinil alkol
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen Glikol
Lesitin (Soya) (E322)
Ponceau 4R (E124)
Gün batımı sarısı (E110)
Indigo Carmin (E 132)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine 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)

229/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi: 26.02.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ