KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ULTROX 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet; 5 mg rosuvastatine eşdeğer miktarda 5,207 mg rosuvastatin kalsiyum içerir.

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 47,696 mg
FD&C Yellow #6 / sunset yellow FCF aluminum lake (gün batımı sarısı FCF) (E110) 0,006 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı renkli, yuvarlak, bombeli, çentiksiz film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
ULTROX ile tedaviye başlamadan önce hastaya, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır. ULTROX dozu, mevcut kılavuzlar esas alınarak, tedavinin amacına ve hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Hiperkolesteroleminin tedavisi
Statine yeni başlayanlarda ve başka bir HMG KoA redüktaz inhibitöründen rosuvastatin tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu oral olarak günde tek doz 5 veya 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 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle (Bkz. Bölüm 4.8), dozun, maksimum doz olan 40 mg'a çıkarılması sadece, 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). 40 mg dozun, uzman (kardiyolog veya endokrinolog) gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

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

Uygulama şekli:
ULTROX, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.
Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 mL/dk) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, 40 mg'lık doz kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ULTROX'un tüm dozları kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
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'dan daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. ULTROX, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda kullanım sadece uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

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

<u>Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi</u>

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

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

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

Pediyatrik hastalarda 40 mg tabletin kullanılması uygun değildir.

Çocuklar; 6 yaşından küçük olanlar:
Altı yaşından daha küçük çocuklarda kullanım için güvenlilik ve etkililik çalışılmamıştır. Bu sebeple, ULTROX'un 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

Diğer

Irk
Asya kökenli hastalarda sistemik maruziyetin arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2). Asya kökenli hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Bu hastalarda 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 ULTROX günlük dozu önerilmektedir.

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

Eş zamanlı tedavi
Rosuvastatin çeşitli taşıyıcı proteinlerin (örneğin; OATP1B1 ve BCRP) bir substratıdır. ULTROX, bu taşıyıcı proteinlerle olan etkileşimlerinden dolayı rosuvastatinin plazma konsantrasyonunu artırabilen belli tıbbi ürünler ile (örneğin siklosporin ve atazanavir, lopinavir ve/veya tipranavir ile ritonavir kombinasyonları dahil; (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) eş zamanlı kullandığında, miyopati riski (rabdomiyoliz dahil) artar. Mümkün olduğu durumlarda, alternatif tedaviler değerlendirilmeli ve gerekirse, ULTROX tedavisinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir. Bu tıbbi ürünlerin ULTROX ile birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, ULTROX dozunun ayarlanması ve eş zamanlı tedavinin risk/yarar ilişkisi dikkatlice değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavir/ritonavir veya lopinavir/ ritonavir kombinasyonu kullananlarda rosuvastatinin günlük kullanımı 10 mg ile sınırlandırılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ULTROX, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

ULTROX 40 mg, 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 hikayesi,
- 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)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal etkiler
Rosuvastatinin yüksek dozları ile özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi

(dipstick testing) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. 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. ULTROX'un 40 mg dozu ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

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

Kreatinin kinaz ölçümü
Kreatinin kinaz (CK), sonucun yanlış yorumlanmasına neden olabilecek ağır egzersizden sonra ya da kreatinin kinaz artışına neden olabilecek bir durumun varlığında ölçülmemelidir. Kreatinin kinazın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (>5xULN) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin CK>5xULN olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.
Tedaviden önce
Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, ULTROX, 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, ULTROX 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 ULTROX 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 Myastenia gravis veya oküler myastenia'ya neden olduğu ya da önceden var olanı kötüleştirdiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Semptomların kötüleşmesi durumunda ULTROX kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında rekürrensler bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile birlikte eş zamanlı tedavi kullanılan küçük bir hasta grubunda rosuvastatinin iskelet kası üzerine etkisinin arttığına ilişkin bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini, gemfibrozil dahil fibrik asit türevlerini, siklosporin, 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 ULTROX ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. ULTROX'un fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat gibi) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. ULTROX'un 40 mg dozunun bir fibratla (gemfibrozil, fenofibrat gibi) birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).
ULTROX, 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, ULTROX ve fusidik asidin birlikte uygulanması ihtiyacı yalnızca vaka bazında ve yakın tıbbi gözetim altında değerlendirilmelidir.

ULTROX, 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, ULTROX derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

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

Karaciğer üzerine etkileri
Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, ULTROX, fazla miktarda alkol

kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Hipotiroidizm veya nefrotik sendromun neden olduğu sekonder hiperkolesterolemili hastalarda, ULTROX 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, 4.3 ve 5.2).

Proteaz inhibitörleri
Ritonavir ile kombinasyon halindeki çeşitli proteaz inhibitörlerini rosuvastatin ile eş zamanlı olarak kullanan hastalarda rosuvastatinin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir. Hem proteaz inhibitörlerini kullanan HIV hastalarında ULTROX ile lipid düzeylerinin düşürülmesindeki yarar hem de proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ULTROX tedavisine başlandığında ve ULTROX dozu yükseltilirken rosuvastatin plazma konsantrasyonlarındaki artış potansiyeli dikkate alınmalıdır. ULTROX'un belli proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması, ULTROX dozu ayarlanmadığı sürece önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

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

Diabetes Mellitus
Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi ULTROX ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, ULTROX 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).

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

ULTROX film tabletler gün batımı sarısı FCF (E110) içerir ve bu madde alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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. ULTROX'un bu taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı 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 altı alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 1). Rosuvastatin eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Eş zamanlı uygulamada siklosporinin plazma konsantrasyonlarında bir değişikliğe neden olmamıştır.

Proteaz inhibitörleri:
Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eş zamanlı proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde artırabilir (Bkz. Tablo 1). Örneğin, bir farmakokinetik çalışmada, 10 mg rosuvastatinin ve iki proteaz inhibitörünün (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait EAA ve Cmaks değerinde sırasıyla yaklaşık olarak 3 kat ve 7 kat artışla sonuçlanmıştır. Rosuvastatin ve bazı proteaz inhibitörü kombinasyonlarının birlikte kullanılması, ULTROX 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 (Cmaks) 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 artırırlar,

bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. ULTROX'un 40 mg dozunun bir fibrat ile (gemfibrozil ve fenofibrat gibi) birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

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

Antiasitler:
Rosuvastatinin, aluminyum 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 artırmasına bağlı olabilir.

Tikagrelor:
Tikagrelor rosuvastatinin böbrekten atılımını artırabilir ve rosuvastatin birikim riskini artırır. 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 ya da indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, rosuvastatin, bu izoenzimler için zayıf bir substrattır. Bu nedenle, sitokrom P450 enzimleri ile metabolizmaya bağlı ilaç etkileşimi beklenmez. Rosuvastatinin, flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ya da ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) ile klinik açıdan bir etkileşimi gözlenmemiştir.

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

Eğer tıbbi ürünün rosuvastatin EAA 2 katından az yükselttiği gözlemlenirse, başlangıç dozu azaltılmak zorunda değildir ancak ULTROX 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 mf 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 ↑

Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi	Rosuvastatin doz rejimi	Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik*
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		
Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi	Rosuvastatin doz rejimi	Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik*
Eritromisin 500 mg QID, 7 gün	80 mg, tek doz	%20 ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 gün	20 mg, tek doz	%47 ↓

* x-kat değişiklik olarak sunulan veriler, eş zamanlı uygulama ve rosuvastatinin tek başına kullanılması arasındaki basit bir oranı temsil eder. % değişiklik olarak sunulan veriler, tek başına rosuvastatine kıyasla % farklılığı temsil eder.
Artış "↑" 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 ULTROX tedavisine başlandığında veya ULTROX 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 Replasman Tedavisi (HRT):
Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin eğri altında kalan alanında, sırasıyla %26 ve %34 oranında yükselmeye neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır. ULTROX 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 ULTROX 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)
ULTROX 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
ULTROX gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

ULTROX 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, ULTROX tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi
ULTROX laktasyon döneminde kontrendikedir.
Rosuvastatin, sıçanların sütüne geçmektedir. İnsanlarda anne sütüne geçip geçmediği konusunda bilgi yoktur (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rosuvastatinin araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, ULTROX'un farmakodinamik etkilerine dayanarak araç ve makine kullanma

yeteneğini etkilemesi beklenmez. Araç ve makine kullanırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği akılda tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıkları
Yaygın: Diyabetes mellitus[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 myastenia

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/m^2, trigliserit artışı, hipertansiyon öyküsü). Jüpiter çalışmasında çoğunlukla açlık kan şekeri 100-125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) olan hastalarda gözlemlenmiştir.

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

Renal etkiler
Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. Rosuvastatin 10 mg ve 20 mg ile tedaviden bir süre sonra idrar protein düzeyinde sıfır veya eser miktardan ++ veya daha yüksek seviyelere geçiş <%1, 40 mg ile yaklaşık %3 olmuştur. 20 mg doz ile sıfır veya eser miktardan + düzeye geçişte küçük bir artış gözlenmiştir. Vakaların çoğunda, tedaviye devam edildiğinde, proteinüri kendiliğinden azalır veya kaybolur. Klinik çalışmalardan ve bugüne kadar olan pazarlama sonrası elde edilen verilerin incelenmesi sonucunda, proteinüri ile akut ya da ilerleyen renal hastalık arasında nedensel bir ilişki tanımlanmamıştır.

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda hematüri gözlenmiştir ve klinik çalışma verileri hematüri oluşumunun düşük olduğunu göstermektedir.

İskelet kasına etkileri
Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati (miyozit dahil) ve nadiren, akut böbrek yetmezliği ile veya değil, rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir.

Rosuvastatin kullanan hastalarda doza bağlı olarak CK düzeylerinde artış gözlenmiştir; bu durum vakaların çoğunda hafif, semptomsuz ve geçici olmuştur. Eğer CK düzeyleri yükselirse (>5x ULN), tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer üzerine etkileri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin kullanan hastaların az bir kısmında doza bağlı olarak transaminaz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, vakaların çoğunda, hafif, semptomsuz ve geçici olmuştur.
Bazı statinler ile aşağıdaki yan etkiler raporlanmıştır:

- Seksüel bozukluk
- Özellikle uzun dönem tedavide istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve ergenlerde yapılan 52 haftalık bir klinik çalışmada, egzersiz veya artan fiziksel aktiviteyi takiben izlenen >10xULN CK yükselişi ve kas semptomları, yetişkinlere kıyasla daha sık gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Diğer açılardan, rosuvastatinin güvenlik profili çocuklar veya ergen hastalarda ve yetişkinlerde benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers ilaç 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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri
ATC kodu: C10AA07

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

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

Farmakodinamik etkiler:

ULTROX, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseritleri düşürür, HDL-kolesterolü yükseltir. ULTROX ayrıca, ApoB, non-HDL-K, VLDL-K, VLDL TG'leri

düşürür, ApoA-I'i yükseltir (Bkz. Tablo 2). ULTROX, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDL-K, non-HDL-K/HDL-K, ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.

Tablo 2: Primer hiperkolesterolemi (tip IIa ve IIb) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değişiklik)

Doz	N	LDL-K	Total-K	HDL-K	TG	non-HDL-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

ULTROX 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 (4,8 mmol/L)) hastalarının büyük bir kısmında, European Atherosclerosis Society-Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS;1998) kılavuzu tedavi hedeflerine ulaşmada etkili olduğunu göstermiştir; rosuvastatin 10 mg ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %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, rosuvastatin 20-40 mg'a verdiği yanıtlar değerlendirilmiştir. Toplam hasta grubunda LDL-K, ortalama %22 oranında düşmüştür.

Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, rosuvastatinin fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseritlerin düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-K'nin yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

METEOR adı verilen çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, ortalama LDK-K değeri 154,5 mg/dL (4 mmol/L) olan subklinik aterosklerozlu (Karotis intima media kalınlığına (KIMK) göre belirlenen) ve koroner arter hastalığı açısından 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 17802 erkekte (≥50 yaş) ve kadında (≥60 yaş) değerlendirilmiştir.

Çalışmanın katılımcıları günde bir kez plasebo (n=8901) veya 20 mg rosuvastatin (n=8901) 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 (1558 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 1000 hasta yılı başına 5,1'dir. Bu yüksek risk grubunda toplam mortalite değişmemiştir (p=0,076).

JUPITER çalışmasında, rosuvastatin kullanan hastaların %6,6'sı, plasebo kullanan hastaların ise %6,2'si advers olay nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Tedavinin kesilmesine neden olan en yaygın advers olaylar şunlardır: miyalji (%0,3 rosuvastatin, %0,2 plasebo), karın ağrısı (%0,03 rosuvastatin, %0,02 plasebo) ve döküntü (%0,02 rosuvastatin, %0,03 plasebo). Plaseboya eşit veya plasebodan yüksek 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, non-HDL-K, LDL-K/HDL-K, TC/HDL-K, TG/HDL-K, non HDL K/HDL-K, ApoB, ApoB/ApoA-1. Bu değişikliklerin her biri iyileşen lipid cevapları ile bağıntılıdır ve 2 yıl boyunca kalıcı olmuştur.

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

Rosuvastatin randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, 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), non-HDL 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, non-HDL 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), Total-K (%19,2) ve non-HDL 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

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

Karaciğer yetmezliği:
Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, Child-Pugh puanı 7 ve altında olan hastalarda rosuvastatinin sistemik 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 SLCO1B1 c.521CC ve ABCG2 c.421AA polimorfizmleri, SLCO1B1 c.521TT veya ABCG2 c.421CC genotiplerine kıyasla daha yüksek rosuvastatin maruziyeti (EAA) ile ilişkilidir. Bu spesifik genotip klinik pratikte belirlenmemiştir, ancak bu tip polimorfizmlere sahip olduğu bilinen hastalar için daha düşük ULTROX 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

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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kalsiyum karbonat
Mikrokristalin selüloz (PH 102)
Kollidon CL
HPC-SSL
Magnezyum stearat
Opadry KB Low viscosity Orange 310A130010 (Makragol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Kaolin, FD&C Yellow #6/ sunset yellow FCF aluminum lake (gün batımı sarısı FCF) (E110), Titanyum dioksit, Kopolividon, Sodyum lauril sülfat)
Opadry KB Low viscosity White 310A180023 (Makragol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Titanyum dioksit, Kaolin, Kopolividon, Sodyum lauril sülfat)
Kinolin sarısı
Kollicoat protect
Talk

6.2. Geçimsizlik

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajı içinde

tutulur.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14, 28 ve 90 film tablet içeren Al-Al blister ve karton kutu ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden 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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel : (216) 633 60 00
Faks : (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

247/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ VE RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 21.01.2013
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ