

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROSUCOR PLUS 10/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Amlodipin besilat	13,86 mg (10 mg Amlodipin'e eşdeğer miktarda)
Rosuvastatin kalsiyum	10,42 mg (10 mg Rosuvastatin'e eşdeğer miktarda)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat DC	235,72 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,21 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe renkli, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

Hiperkolesteroleminin tedavisi:

Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz olduğu durumlarda, diyetle ilave olarak, primer hiperkolesterolemili (Tip IIa dahil ancak heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmayan) veya karma dislipidemili (Tip IIb) yetişkinlerde kullanılır.

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

Kardiyovasküler olaylardan korunma:

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

Esansiyel Hipertansiyon:

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

Koroner Arter Hastalığı:

Kronik stabil anjina:

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

Vazospastik ya da Prinzmetal Anjina:

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ROSUCOR PLUS günde bir kez alınmalıdır.

Amlodipin

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

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

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

Rosuvastatin

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

Hiperkolestroleminin tedavisi:

Rosuvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu, hem statin tedavisine yeni başlayan hastalarda hem de başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitöründen rosuvastatin tedavisine geçilen hastalarda günde bir defa 5 veya 10 mg'dır. Başlangıç dozunun seçimi, her bir hastanın kolesterol seviyesi, potansiyel advers etki riskleri kadar, gelecekteki kardiyovasküler risk de hesaba katılarak yapılmalıdır. Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. (Bkz. Bölüm 5.1). 20 mg'lık dozun üstündeki dozlarda uzman doktor (kardiyolog veya endokrinolog) kontrolü gereklidir. Daha düşük dozlara kıyasla 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle, dozun, maksimum doz olan 40 mg'a final titrasyonu sadece, 20 mg doz ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ağır hiperkolesterolemili hastalarda (özellikle homozigot, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili, ailesel kombine hiperkolesterolemili hastalar) düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4). 40 mg dozun, uzman gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi:

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

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

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

Hastalar tabletlerin çiğnenmemesi ve ezilmemesi konusunda uyarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Amlodipin:

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

Rosuvastatin:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda rosuvastatinin tüm dozları kontrendikedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 mL/dk) başlangıç dozu olarak 5 mg

önerilir. 40 mg doz, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Amlodipin:

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

Rosuvastatin:

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda rosuvastatinin sistemik yararlanımında bir artış olmamıştır. Ancak, Child-Pugh puanı 8 ve 9 olanlarda sistemik yararlanımın arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

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

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda kullanımına dair klinik bir veri bulunmamaktadır, dolayısıyla, bu yaş grubunda ROSUCOR PLUS kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Amlodipin:

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

Rosuvastatin:

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

Diğer

İrk

Rosuvastatin:

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

Genetik polimorfizmler

Rosuvastatin:

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

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalarda doz

Rosuvastatin:

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

Eş zamanlı tedavi

Rosuvastatin çeşitli taşıyıcı proteinlerin (örneğin; OATP1B1 ve BCRP) bir substratıdır. Rosuvastatin, bu taşıyıcı proteinlerle olan etkileşimlerinden dolayı rosuvastatinin plazma konsantrasyonunu artırabilen belli tıbbi ürünler ile (örneğin siklosporin ve atazanavir, lopinavir ve/veya tipranavir ile kombinasyon halinde ritonavir dahil belli proteaz inhibitörleri; Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5) eş zamanlı kullandığında, miyopati riski (rabdomiyoliz dahil) artar. Mümkün olduğu durumlarda, alternatif tedaviler değerlendirilmeli ve gerekirse, rosuvastatin tedavisinin geçici olarak kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tıbbi ürünlerin rosuvastatin ile birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, rosuvastatin dozunun ayarlanması ve eş zamanlı tedavinin risk/yarar ilişkisi dikkatlice değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

ROSUCOR PLUS, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatin'e, amlodipine, dihidropiridinlere (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür) veya ROSUCOR PLUS'ın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,

- Şiddetli hipotansiyon,
- Kardiyojenik şoku içeren şok,
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz),
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik stabil olmayan kalp yetmezliği,
- Serum transaminaz düzeylerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz düzeyinde normal düzeyin üst sınırının 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda,
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk),
- Miyopatisi olan hastalarda,
- Siklosporin kullanan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda,
- 18 yaşın altındaki hastalarda.

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

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerens <60 mL/dk)
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Asya kökenli hastalar
- Fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Amlodipin

Genel

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

Beta blokerlerin kesilmesi

Amlodipin bir beta bloker değildir. Bu sebeple beta blokerlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı hiçbir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta bloker dozu yavaş yavaş azaltılmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım

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

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Amlodipinin yarılanma ömrü ve EAA değerleri karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri oluşturulmamıştır. Bu sebeple amlodipin tedavisine düşük dozla başlanmalı; tedavi başlangıcında ve doz arttırımında dikkatli olunmalıdır. Ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaş doz titrasyonu ve dikkatli gözetim gerekebilmektedir.

Yaşlı hastalarda kullanım:

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

Böbrek yetmezliğinde kullanım:

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

Rosuvastatin

Renal etkiler

Rosuvastatinin yüksek dozları ile özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testing) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Bu durum akut ya da ilerleyen renal hastalığın belirtisi değildir (Bkz. Bölüm 4.8). Pazarlama sonrası kullanımda ciddi renal olayların raporlanma oranı

40 mg'lık dozda daha fazladır. Rosuvastatinin 40 mg dozu ile tedavi edilen hastaların rutin takibi sırasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

İskelet kası üzerine etkileri

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz gibi iskelet kası üzerine etkiler bildirilmiştir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile ezetimibin birlikte kullanımı sonucu çok nadir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir. Buna karşılık farmakodinamik bir etkileşim göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 4.5) ve birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan rosuvastatin ile ilgili rabdomiyoliz oranı, 40 mg'lık dozda daha fazladır. Çok nadir olarak, rosuvastatin dahil olmak üzere statinlerle tedavi sırasında ya da statin tedavisinin kesilmesinin ardından, kalıcı proksimal kas zayıflığı ve serum kreatin kinaz düzeylerinin yükselmesi ile karakterize immün aracılı nekrotizan miyopati bildirimleri bulunmaktadır. İlave nöromusküler ve serolojik testler gerekli olabilir. İmmunosupresif ilaçlar ile tedavi gerekebilir.

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 ($>5 \times \text{ULN}$) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$ olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviden önce

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

Bu faktörler:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı

- Yaşın 70'ün üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2)
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı

Böyle hastalarda, rosuvastatin tedavisinin riski, sağlanacak faydaya göre değerlendirilmeli ve hasta klinik olarak izlenmelidir. Kreatinin kinaz düzeylerinin başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ($CK > 5 \times ULN$) 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 ($> 5 \times ULN$) veya müsküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise ($CK \leq 5 \times ULN$ olsa bile) tedavi kesilmelidir. Semptomlar kaybolur ve CK düzeyleri normal düzeye ulaşır ise, hasta yakın olarak izlenmek ve etkili en düşük dozun kullanılması koşulu ile rosuvastatin tedavisinin yeniden başlatılması ya da başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir. Rosuvastatin dahil statin tedavisi sırasında veya sonrasında immün aracılı nekrotizan miyopati (immune mediated necrotizing myopathy - IMNM) çok seyrek olarak raporlanmıştır. IMNM klinik olarak, statin tedavisinin kesilmesine rağmen gözlenen proksimal kas güçsüzlüğü ve artmış serum kreatin kinaz seviyeleri ile karakterizedir.

Klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile birlikte eş zamanlı tedavi kullanılan küçük bir hasta grubunda rosuvastatinin iskelet kası üzerine etkisinin arttığına ilişkin bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerini, fibrik asit türevleri (gemfibrozil ve fenofibrat), 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 rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. Rosuvastatinin fibratlar (gemfibrozil ve fenofibrat) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice

değerlendirilmelidir. Rosuvastatinin 40 mg dozunun fibratlarla (gemfibrozil ve fenofibrat) birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Rosuvastatin, miyopati ya da rabdomyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimini düşündürecek ciddi akut durumdaki (örneğin sepsis, hipotansiyon, majör cerrahi girişim, travma, ağır metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları veya kontrol edilemeyen konvülsiyonları olan hastalar) hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

Karaciğer üzerine etkileri

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

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

Diabetes Mellitus

Bazı bulgular, statinlerin sınıf olarak kan glukozunu artırdığını, bunun da bazı hastalarda ileri dönemde diyabet riskini artırarak, diyabet tedavisi gerektiren hiperglisemiye neden olduğunu ileri sürmektedir. Bu risk, statin tedavisiyle, vasküler riskin azaltılmasıyla aşıldığından, statin tedavisini durdurmak için bir neden oluşturmamaktadır. Risk altındaki hastalar (açlık glukozu 5.6-6.9 mmol/L, VKİ>30 kg/m², yüksek trigliserit, hipertansiyon) klinik ve biyokimyasal değerler açısından ulusal kılavuzlara göre takip edilmelidir.

JUPITER çalışmasında bildirilen genel diabetes mellitus sıklığı, rosuvastatinde 2.8, palseboda %2.3 olup çoğunlukla açlık glukoz düzeyi 5.6-6.9 mmol/L olan hastalarda gözlenmiştir.

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

İrk

Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik yararlanımın arttığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2).

Proteaz inhibitörleri

Ritonavir ile kombinasyon halindeki çeşitli proteaz inhibitörlerini rosuvastatin ile eş zamanlı olarak kullanan hastalarda rosuvastatinin sistemik yararlanımında artış gözlenmiştir.. Hem proteaz inhibitörlerini kullanan HIV hastalarında rosuvastatin ile lipid düzeylerinin düşürülmesindeki yarar hem de proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda rosuvastatin tedavisine başlandığında ve rosuvastatin dozu yükseltilirken rosuvastatin plazma konsantrasyonlarındaki artış potansiyeli dikkate alınmalıdır. Rosuvastatinin belli proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması, rosuvastatin dozu ayarlanmadığı sürece önerilmemektedir (Bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.2 ve Bölüm 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.

Laktoz uyarısı

Bu tıbbi ürün her bir dozunda laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Soya uyarısı

Bu tıbbi ürün her bir dozunda soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amlodipin

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

CYP3A4 inhibitörleri: Yaşlı (69 ila 87 yaş arasında) hipertansif hastalara 5 mg amlodipinin günlük 180 mg dozda diltiazemle birlikte uygulanması, amlodipinin sistemik maruziyetinde % 57'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde (18 ila 43 yaş arası) eritromisin ile birlikte kullanım; amlodipinin sistemik maruziyetini belirgin olarak değiştirmemiştir (EAA'da

%22 artış). Bu klinik bulguların klinik anlamlılığı belirsiz olsa da yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler daha belirgin olabilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir), amlodipin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla yükseltebilir. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerine etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanımı, düşük amlodipin plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir. Amlodipin, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde oral tek doz 10 mg amlodipin ile 240 mL greyfurt suyunun birlikte uygulaması; amlodipinin farmakokinetiğinde belirgin bir etki yaratmamıştır. Çalışma; amlodipinin metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olan CYP3A4'ün genetik polimorfizminin etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamamıştır. Bu nedenle, amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyayarlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile, malign hipertermi şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

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

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

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

Rosuvastatin

Rosuvastatin ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin rosuvastatin üzerindeki etkileri

Taşıyıcı protein inhibitörleri:

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

Siklosporin:

Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin eğri altı alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 1). ROSUCOR PLUS eşzamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Proteaz inhibitörleri:

Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eşzamanlı proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde artırabilir (Bkz. Tablo 1). Örneğin, bir farmakokinetik çalışmada, 10 mg rosuvastatinin ve iki proteaz inhibitörünün (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait EAA ve C_{maks} değerinde sırasıyla yaklaşık olarak 3 kat ve 7 kat artışla sonuçlanmıştır. Rosuvastatin ve bazı proteaz inhibitörü kombinasyonlarının birlikte kullanılması, rosuvastatin dozunda, rosuvastatin maruziyetinde beklenen artışa dayalı dikkatli ayarlamalar yapıldıktan sonra değerlendirilebilir (Bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

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.

Rosuvastatinin 40 mg dozunun bir fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

Ezetimib:

10 mg rosuvastatin ve 10 mg ezetimibin sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanımı sonucu EAA değerinde bir değişiklik meydana gelmez. 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:

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

Eritromisin:

Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA(0-t) değerinde %20, C_{maks} değerinde ise %30 azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisinin bağırsak motilitesini artırmasına bağlı olabilir.

Sitokrom P450 enzimleri:

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

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

Rosuvastatinin, rosuvastatine maruziyeti artırdığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanılması gerektiğinde, rosuvastatin dozları ayarlanmalıdır. Maruziyette (EAA) beklenen artış yaklaşık 2 kat veya daha fazlaysa tedaviye günde tek doz 5 mg rosuvastatin ile başlanmalıdır. Rosuvastatin için günlük maksimum doz, beklenen rosuvastatin maruziyeti, etkileşim görülen tıbbi ürünler kullanılmadığında günde 40 mg rosuvastatin dozu maruziyetini aşmayacak şekilde

ayarlanmalıdır; örneğin gemfibrozil ile 20 mg'lık rosuvastatin dozu (1.9 kat artış) ve ritonavir/atazanavir kombinasyonu ile 10 mg'lık rosuvastatin dozu (3.1 kat artış).

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

Etkileşim görülen ilaç için doz rejimi	Rosuvastatin doz rejimi	Rosuvastatin EAA değerindeki değişiklik*
Siklosporin 75 mg BID ila 200 mg BID, 6 ay	10 mg OD, 10 gün	7.1 kat ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 gün	10 mg, tek doz	3.1 kat ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 gün	20 mg OD, 7 gün	2.1 kat ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 gün	80 mg, tek doz	1.9 kat ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 gün	10 mg, tek doz	1.6 kat ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 gün	10 mg OD, 7 gün	1.5 kat ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 gün	10 mg, tek doz	1.4 kat ↑
Dronedaron 400 mg BID	Mevcut değildir	1.4 kat ↑
İtrakonazol 200 mg OD, 5 gün	10 mg, tek doz	1.4 kat ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 gün	10 mg, OD, 14 gün	1.2 kat ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 gün	10 mg, tek doz	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 gün	40 mg, 7 gün	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 gün	10 mg, tek doz	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 gün	10 mg, 7 gün	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 gün	20 mg, tek doz	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 gün	80 mg, tek doz	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 gün	80 mg, tek doz	↔
Eritromisin 500 mg QID, 7 gün	80 mg, tek doz	%28 ↓
Baikalın 50 mg TID, 14 gün	20 mg, tek doz	%47 ↓

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

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

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

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

Rosuvastatinin birlikte kullanıldığı tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Vitamin K antagonistleri:

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, vitamin K antagonistleri (örneğin varfarin veya bir diğer kumarin antikoagülanı) kullanan hastalarda rosuvastatin tedavisine başlandığında veya rosuvastatin dozu 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 norgestrel’in eğri altında kalan alanında, sırasıyla %26 ve %34 oranında yükselmeye neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır. Rosuvastatin ve hormon replasman tedavisinin birlikte uygulandığı hastalara ilişkin farmakokinetik veri yoktur bu nedenle benzer bir etki dışlanamaz. Ancak bu kombinasyon, klinik çalışmalarda, kadınlarda yaygın olarak kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.

Diğer ilaçlar:

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre digoksin ile klinik etki ile bağlantılı bir etkileşim beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil nöstraiol ve norgestrel'in eğri altında kalan alanında %26 ve %36 oranında yükselmeye neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken bu durum dikkate alınmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

Amlodipin:

Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Rosuvastatin:

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

ROSUCOR PLUS, gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Amlodipinin insanlarda süte geçip geçmediği saptanmamıştır.

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

ROSUCOR PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Amlodipin

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

Yan etkilerin tablo şeklinde listesi:

Aşağıdaki yan etkiler şu sıklıklarla gözlenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

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

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

Çok seyrek: Hipertoni, periferik nöropati

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu (diplopi dahil)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, rinit

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, dispepsi ve bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), ağzı kuruluğu,

Çok seyrek: Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit

Hepatobiliyer hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, ürtiker, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem şişmesi

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotens, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni, kırıklık hali, ağrı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

Rosuvastatin

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

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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: Diyabet^{1,2}

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

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

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: Pruritus, döküntü, ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Miyopati (miyozit dahil) ve rabdomiyoliz

Çok seyrek: Artralji

Bilinmiyor: Tendon bozuklukları (bazen rüptür komplikasyonlarının da gözlendiği), immün aracılı nekrotizan miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

¹ Sıklık, risk faktörlerinin (açlık kan glukoz düzeyi ≥ 5.6 mmol/L, VKİ > 30 kg/m², artmış trigliserit düzeyi, hipertansiyon geçmişi) varlığına veya yokluğuna bağlıdır.

² Jupiter çalışmasında çoğunlukla açlık kan şekeri 100-125 mg/dl 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, akut ya da ilerleyen renal hastalık işareti değildir.

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.

Diyabet:

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

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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Amlodipin

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Semptomlar

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

Tedavi

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

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

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

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

Rosuvastatin

Doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalı, gerekli destekleyici önlemler alınmalıdır.

Karaciğer fonksiyon testleri ve CK düzeyleri izlenmelidir. Hemodiyaliz etkili değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, diğer ilaçlar ile kombinasyonları

ATC Kodu: C10BX

Amlodipin

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

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

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

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

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

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

Koroner Arter Hastalığı (KAH) olan hastalarda kullanım

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir: Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Statinler, beta blokerler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanı sıra, bu hastaların 663'ü amlodipin 5-10 mg, 673'ü enalapril 10-20 mg ve 655'i plasebo ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

Tablo 1. CAMELOT'ta Önemli Klinik Sonuçların Sıklığı					
Klinik Sonuç	Kardiyovasküler olay oranı No. (%)			Amlodipin vs. plasebo	
	Amlodipin	Plasebo	Enalapril	Risk oranı (%95 Güven Aralığı- GA)	P değeri
<u>Primer sonlanım noktası</u>					
Kardiyovasküler yan etkiler	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54 – 0.88)	.003
<u>Bireysel bileşenler</u>					
Koroner revaskülerizasyon	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54 – 0.98)	.03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41 – 0.82)	.002
Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37 – 1.46)	.37

İnme veya geçici iskemik atak	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19 – 1.32)	.15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48 – 12.7)	.27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14 – 2.47)	.46
Resusitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50 – 13.4)	.24

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

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

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

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

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihipertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2.5-10 mg/gün) ve lisinopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretigi olan klortalidon (12.5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33 357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4.9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart infarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51.5), tip 2 diyabet (%36.1), HDL-C <35 mg/dL (%11.6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20.9), sigara içme (%21.9).

Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokard infarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı terapi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0.98 %95 GA [0.90-1.07] p=0.65. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (bir karma kombine kardiyovasküler sonlanım noktasının bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10.2 ye karşı %7.7, RR 1.38, %95 GA [1.25-1.52] p<0.001). Ayrıca, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0.96 %95 GA [0.89-1.02] p=0.20.

Rosuvastatin

Etki mekanizması:

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

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

Farmakodinamik etkiler:

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

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

Tablo 3: Primer hiperkolesterolemi (tip IIa ve IIb) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değışiklik)

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

Rosuvastatin ile tedaviye başlandıktan sonra bir hafta içinde terapötik yanıt alınmaya başlanır, genellikle 2 hafta içinde maksimum terapötik yanıtın %90'ına ulaşılır. Tam etki genellikle 4 haftada görülür ve devam eder.

Klinik etkinlik:

Rosuvastatin, ırk, cinsiyet veya yaşlarına bakılmaksızın hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili yetişkin hasta gruplarında ve diyabet hastaları 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 185.6 mg/dL (4.8 mmol/L) hastalarının büyük bir kısmında, European Atherosclerosis Society-Avrupa Ateroskleroz Derneği - (EAS;1998) kılavuzu tedavi hedeflerine ulaşmada etkili olduğunu göstermiştir; 10 mg rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların % 80'inde EAS'nin hedeflediği LDL-K düzeylerine (< 3 mmol/L) ulaşılmıştır.

Zorunlu titrasyon yapılan açık 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'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 (4.0 mmol/L) olan subklinik aterosklerozlu (Karotis intima media kalınlığına (KIMK) göre belirlenen) ve koroner arter hastalığında düşük riske sahip (10 yıllık Framingham riski < % 10), yaşları 45-70 arasında olan 984 hasta, günde tek doz 40 mg rosuvastatin veya plasebo ile 2 yıl boyunca tedavi edilmek üzere randomize edilmişlerdir. Rosuvastatin KIMK artışını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde yavaşlatmaktadır. Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalar ve plasebo verilen hastalar arasında, 12 karotid arter bölgesine ait maksimum KIMK değerindeki değişiklik oranındaki fark -0.0145 mm/yıl'dır (% 95 güven aralığı -0.0196, -0.0093; $p < 0.0001$). Plasebo ile görülen +0.0313 mm/yıl'lık (% 1.12/yıl ($p < 0.0001$)) ilerlemeye kıyasla rosuvastatin ile başlangıca göre kaydedilen değişim - 0.0014 mm/yıl'dır (% -0.12/yıl (anlamlı olmayan)). KIMK düşüşü ve kardiyovasküler olaylar riskinde azalma arasında direkt bir korelasyon olduğu henüz gösterilmemiştir. METEOR çalışmasında çalışılan popülasyon düşük koroner kalp hastalığı riskine sahiptir ve 40 mg rosuvastatinin hedef popülasyonunu temsil etmemektedir. 40 mg'lık doz sadece yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ciddi hiperkolesterolemili hastalarda reçete edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Primer Korunmada Statinlerin Kullanımının Doğrulanması: Rosuvastatini Değerlendiren Bir Girişim Çalışmasında (JUPITER), rosuvastatinin majör aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarının ortaya çıkması üzerindeki etkisi 17,802 erkekte (≥ 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.

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

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

Başlangıçtaki Framingham risk skoru > 20 olan yüksek riskli kişilerden oluşan (1558) bir alt grubun post-hoc analizinde, rosuvastatin tedavisiyle plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm,

inme ve miyokard infarktüsün bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p=0.028$). Olay oranındaki mutlak risk azalması 1000 hasta yılı başına 8.8'dir. Bu yüksek risk 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).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Amlodipin

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Rosuvastatin

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

Dağılım:

Amlodipin

Dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır.

In vitro çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık % 97.5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Rosuvastatin

Rosuvastatin, kolesterol sentezi ve LDL-K 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:

Amlodipin

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

Rosuvastatin

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

Eliminasyon:

Amlodipin

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

Rosuvastatin

Rosuvastatinin yaklaşık %90'ı değişmemiş ilaç olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık %5'ü 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/Doğrusal Olmayan Durum:

Amlodipin

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet:

Amlodipin

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

Rosuvastatin

Yaş ve cinsiyetin rosuvastatinin farmakokinetiği üzerine klinik açıdan yetişkinlerde bir etkisi yoktur.

İrk:

Amlodipin

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin

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

Böbrek yetmezliği :

Amlodipin

Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri böbrek yetmezliğinin derecesiyle ilişkili değildir.

Rosuvastatin

Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin, rosuvastatin ya da N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (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:

Amlodipin

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

Rosuvastatin

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

Genetik polimorfizmler:

Rosuvastatin dahil, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin dağılımı OATP1B1 ve BCRP taşıyıcı proteinleri aracılığıyla yapılır. SLCO1B1 (OATP1B1) ve/veya ABCG2 (BCRP) genetik polimorfizmleri görülen hastalarda, rosuvastatin maruziyetinde artış riski vardır. Aynı ayrı SLCO1B1 c.521CC ve ABCG2 c.421AA polimorfizmleri, SLCO1B1 c.521TT veya ABCG2 c.421CC genotiplerine kıyasla sırasıyla 1.7 kat ve 2.4 kat daha yüksek rosuvastatin maruziyeti (EAA) ile ilişkilidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Amlodipin

Üreme toksikolojisi:

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

Karsinogenez:

İki yıl boyunca günde 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinogenez için herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg/m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenez:

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

Fertilite Bozuklukları:

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda 30 gün boyunca amlodipin ile tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

Rosuvastatin

Güvenliliğe ilişkin farmakolojik çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinogenik 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 farelerde, terapötik düzeyin çok üstünde olan maternal dozlarda, yavruların büyüklüğü ve ağırlıklarının azalması ve gebe hayvanın yaşam süresinin azalması ile kanıtlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat DC

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry II 85G34785 Pink*

*İçeriği:

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172ii)

PVA

Talk

Polietilen glikol

Lesitin (Soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 film kaplı tablet Alu/Alu blister ambalaj içerisinde ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

249/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 15.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ