Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/152/colnar-20-mg-90-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C10AA07

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
COLNAR 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Rosuvastatin kalsiyum (20 mg rosuvastatine eşdeğer) 20.8 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz (susuz) 136.8 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Beyaz renkli, yuvarlak, çentiksiz film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
- Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedaviler (örn. egzersiz, kilo verme) ile yeterli yanıt alınamayan durumlarda ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olmayan primer hiperkolesterolemili ve kombine dislipidemili (tip IIb) hastalarda diyete yardımcı olmak üzere kullanılır.
- Homozigot ailesel hiperkolesterolemide diyet ve diğer lipid düşürücü tedavilerle (örn. LDL aferezi) kombine edilerek ya da bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
COLNAR ile tedaviye başlamadan önce hastaya, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü bir diyet uygulanmalıdır. Doz, mevcut kılavuzlar kullanılarak, tedavinin amacına ve hastanın cevabına göre ayarlanmalıdır.

COLNAR'ın tavsiye edilen başlangıç dozu statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitöründen COLNAR tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu 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. Eğer gerekliyse, doz 4 hafta sonra bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. Daha düşük dozlara kıyasla 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığındaki artış nedeniyle, dozun, maksimum doz olan 40 mg'a final titrasyonu, sadece kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olmayan ağır hiperkolesterolemili hastalarda, 20 mg doz ile yeterli yanıt alınamayan ve düzenli olarak izlenebilecek hastalarda düşünülmelidir. 40 mg dozun, uzman gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Uygulama şekli:
COLNAR, yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır. 5 mg'lık doz, 10 mg çentikli tabletin bölünmesiyle alınabilir.
COLNAR, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 ml/dak) başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Günlük doz 10 mg'ı geçmemelidir. 40 mg doz, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda, COLNAR'ın tüm dozları kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:
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. Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. COLNAR, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda etkinliği ve güvenirliliği belirlenmemiştir. Deneyimler, homozigot ailesel hiperkolesterolemili az sayıda çocuk (8 yaş ve üzeri) üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlıdır. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
70 yaş ve üzeri hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. Yaşla ilgili başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar
COLNAR, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Rosuvastatin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen duyarlılığı olanlarda
- Serum transaminaz seviyelerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz seviyesinde normal seviyenin üst limitinin 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi<30 ml/dak)
- Miyopatisi olan hastalarda
- Birlikte siklosporin kullanan hastalarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

40 mg doz, miyopati/rabdomiyolize karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörlerin bulunduğu hastalarda kontrendikedir. Bu faktörler:
- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <60 ml/dak)
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel herediter kas bozukluğu hikayesi
- Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi

- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Asya kökenli hastalar
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrekle ilgili etkiler

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

İskelet kası üzerine etkileri

Rosuvastatinin tüm dozları ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarla tedavi edilen hastalarda, iskelet kası üzerine miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz gibi etkiler bildirilmiştir. Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pazarlama sonrası kullanımda raporlanan rabdomiyoliz oranı, onaylanmış yüksek dozlarda daha fazladır.

Kreatinin kinaz ölçümü

Kreatinin kinaz (CK), sonucun yanlış yorumlanmasına neden olabilecek ağır egzersizden sonra ya da kreatinin kinaz artışına neden olabilecek bir durumun varlığında ölçülmemelidir. Kreatinin kinaz'ın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (>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-CoA 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-CoA redüktaz inhibitörleri ya da fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Yaşın 70'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar
- Birlikte fibrat kullanımı

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

Tedavi sırasında

Hastalar, özellikle ateş ve halsizlik ile birlikte tuhaf kas ağrıları veya zayıflığı görüldüğünde, derhal doktora bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda CK seviyeleri mutlaka ölçülmelidir. Eğer CK seviyeleri önemli ölçüde yükseldiyse (>5xULN) veya musküler semptomlar şiddetliyse ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa (CK ≤ 5xULN olsa bile) tedavi sonlandırılmalıdır. Eğer semptomlar kaybolur ve CK seviyeleri

normale dönerse, etkili en düşük dozun kullanılması ve hastanın yakından izlenmesi koşuluyla rosuvastatin tedavisinin yeniden başlatılması veya başka bir HMG-CoA redüktaz inhibitörünün kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK seviyelerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.
HMG-CoA redüktaz inhibitörlerini, gemfibrozil gibi fibrik asit türevleri, siklosporin, nikotinik asit, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri ve makrolid antibiyotiklerle birlikte kullanan hastalarda miyozit ve miyopati insidansının arttığı görülmüştür. Gemfibrozil, bazı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini arttırır. Bu nedenle, gemfibrozil ve rosuvastatin kombinasyonu önerilmez. Rosuvastatinin fibratlar ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid seviyelerinde daha fazla artış sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı değerlendirilmelidir. Rosuvastatinin 40 mg'lık dozunun fibratlarla birlikte kullanımı kontrendikedir.
Miyopati ya da rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme eğilimi düşündürecek akut, ciddi durumlarda (örneğin; sepsis, hipotansiyon, majör cerrahi girişim, travma, şiddetli metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları veya kontrolsüz nöbetler) hiçbir hastada rosuvastatin kullanılmamalıdır.

Karaciğer üzerine etkileri
Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin çok fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Rosuvastatin tedavisine başlanmadan önce ve başlandıktan sonra takip eden 3 ayda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Eğer serum transaminaz seviyeleri normal üst limitin 3 katından fazla ise, rosuvastatin tedavisi kesilmeli veya doz azaltılmalıdır.

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

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

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

Tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Siklosporin: Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldıklarında, rosuvastatinin eğri altındaki alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur.
Rosuvastatin ve siklosporinin birlikte kullanılması, siklosporinin plazma konsantrasyonlarını etkilemez.

K vitamini antagonistleri: Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, eş zamanlı K vitamini antagonistleri (örn. varfarin) kullanan hastalarda rosuvastatin tedavisine başlanırken veya doz yükseltilirken INR (International Normalised Ratio) düzeyi yükselebilir. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR değerini düşürür. Böyle durumlarda, INR'ın izlenmesi önerilir.

Ezetimib: Rosuvastatin ve ezetimibin birlikte kullanımı, her iki ilaç içinde EAA veya Cmax değerlerinde bir değişikliğe neden olmamıştır. Bununla birlikte, advers etkilere dayanarak, rosuvastatin ve ezetimib arasında bir farmakodinamik etkileşim olasılığı yok sayılamaz.

Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar: Rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin Cmax ve EAA değerlerinde 2 kat artışla sonuçlanmıştır.
Spesifik etkileşim çalışmalarından elde edilen veriler baz alındığında, fenofibrat ile farmakokinetik yönden bir etkileşim beklenmez, ancak farmakodinamik etkileşim oluşabilir. Gemfibrozil, fenofibrat, diğer fibratlar ve niasinin (nikotinik asit) lipid düşürücü dozları (1 g/gün veya daha yüksek dozlar), HMG-CoA 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 ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır. Maksimum doz 10 mg/gün'dür.

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

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

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

Eritromisin: Rosuvastatin ve eritromisinin birlikte kullanılması, rosuvastatinin EAA (0-t) değerinde %20 ve Cmax değerinde %30 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisinin barsak motilitesini arttırmasına bağlı olabilir.

Oral kontraseptifler/Hormon replesman tedavisi (HRT): Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin EAA değerlerinin sırasıyla %26 ve %34 yükselmesine neden olmuştur. Oral kontraseptif dozları belirlenirken, bu durum dikkate alınmalıdır. Rosuvastatin ve hormon replesman tedavisinin birlikte uygulandığı hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır, bu nedenle benzer bir etki dışlanamaz. Ancak bu kombinasyon, klinik çalışmalarda, kadınlarda yaygın olarak kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.

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

Sitokrom P450 enzimleri: İn vitro ve in vivo çalışma sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör veya indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ek olarak, rosuvastatin bu izoenzimlerin zayıf bir substratıdır. Rosuvastatin ve flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) veya ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4

inhibitörü) arasında klinik olarak bağlantılı bir etkileşim gözlenmemiştir. Rosuvastatin ve itrakonazolun (CYP3A4 inhibitörü) birlikte uygulanması rosuvastatinin EAA değerinde %28'lik bir yükselmeye neden olmuştur. Bu küçük yükselme klinik olarak anlamlı değildir. Bu nedenle, sitokrom P450 kaynaklı metabolizma sonucu oluşan bir ilaç etkileşimi beklenmez.

Alkol ve yiyeceklerle etkileşim:
Alkol: Potansiyel hepatik etkilerinden dolayı aşırı alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.
Yiyecek: Her 600 mg kırmızı maya pirinci, tahminen 2.4 mg lovastatin içerir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
Rosuvastatin gebelik döneminde uygulandığı taktirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.
Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fötüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, rosuvastatin tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Rosuvastatin kullanıldığı sırada gebe kalındığında tedaviye derhal son verilmelidir.
COLNAR gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
Rosuvastatinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediği için, süt veren anneler tarafından kullanılması tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite
Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Rosuvastatinin araç ve makine kullanmaya etkisi çalışılmamıştır. Ancak, rosuvastatinin farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Araç ve makine kullanılırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği dikkate alınmalıdır.

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

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila ≤1/100); seyrek (≥1/10.000 ila ≤1/1.000); çok seyrek (≤1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İmmün sistem bozuklukları
Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Kardiyovasküler sistem bozuklukları
Yaygın: Göğüs ağrısı, hipertansiyon, çarpıntı, periferal ödem.

Solunum sistemi bozuklukları
Yaygın: Bronşit, öksürük, rinit, sinüzit.

Hematolojik bozukluklar
Yaygın: Anemi, çürüme

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik
Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

Gastrointestinal sistem bozuklukları
Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı
Seyrek: Pankreatit
Bilinmeyen: Diyare

Deri ve subkütan doku bozuklukları
Yaygın olmayan: Prürit, döküntü ve ürtiker
Bilinmeyen: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları
Yaygın: Miyalji
Seyrek: Artralji, miyopati ve rabdomiyoliz

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

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

Hepatobiliyer bozukluklar
Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış
Çok seyrek: Sarılık, hepatit

Böbrek ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Hematüri

Genel bozukluklar
Yaygın: Asteni

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, dozun arttırılması ile yan etki sıklığı artar.

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

Karaciğer üzerine etkileri
Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin kullanan hastaların az bir kısmında doza bağlı olarak transaminaz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, vakaların çoğunda, hafif, asemptomatik ve geçici olmuştur.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri
ATC Kodu: C10AA07
Etki mekanizması
Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA)'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonat'a dönüşmesini sağlayan hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktazın, selektif ve kompetetif bir inhibitörüdür. Rosuvastatinin temel olarak etki gösterdiği yer, kolesterolün düşürülmesinde hedef organ olan karaciğerdir.
Rosuvastatin, LDL'nin karaciğere girişi ve katabolizmasını arttırmak suretiyle hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını arttırır ve VLDL'nin hepatik sentezini inhibe ederek VLDL ve LDL partiküllerinin sayısını azaltır.

Farmakodinamik etkiler
Rosuvastatin, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL-kolesterolü yükseltir. Rosuvastatin ayrıca, Apolipoprotein B (ApoB), Yüksek Dansiteli

Olmayan Lipoprotein Kolesterol (nonHDL-C), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (VLDL-C), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein - Trigliserid (VLDL-TG)'leri düşürür, Apolipoprotein A-I (ApoA-I)'i yükseltir. Rosuvastatin, LDL-C/HDL-C, total kolesterol/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.
Rosuvastatin ile tedaviye başlandıktan sonra bir hafta içinde terapötik yanıt alınmaya başlanır, genellikle 2 hafta içinde maksimum terapötik yanıtın %90'ına ulaşılır. Tam etki genellikle 4 haftada görülür ve devam eder.

Klinik etkinlik
Rosuvastatin, ırk, cinsiyet veya yaşlarına bakılmaksızın hipertrigliseridemili veya hipertrigliseridemisi olmayan hiperkolesterolemili yetişkin hasta gruplarında ve diyabet hastaları gibi özel hasta gruplarında etkilidir.
Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, rosuvastatinin fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseridlerin düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-C'nin yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Rosuvastatin doruk plazma konsantrasyonuna, oral uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %20'dir.

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

Biyotransformasyon:
Rosuvastatinin metabolizması sınırlıdır (yaklaşık %10). Belirlenen temel metabolitler, N-desmetil ve lakton metabolitleridir. N-desmetil metaboliti, rosuvastatinden %50 oranında daha az aktif iken lakton formu klinik olarak inaktiftir. HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitenin %90'ından fazlası rosuvastatin tarafından gerçekleştirilir.

Eliminasyon:
Rosuvastatinin yaklaşık %90'ı değişmemiş ilaç olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık %5'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaş ve cinsiyet:
Yaş ve cinsiyetin rosuvastatin farmakokinetiği üzerine klinik açıdan bir etkisi yoktur.

Böbrek yetmezliği:
Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin, rosuvastatin ya da N-desmetil metabolitinin plazma

konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl<30 ml/dak) rosuvastatin plazma konsantrasyonu sağlıklı gönüllülere göre 3 kat, N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonu ise 9 kat artmıştır.
Hemodiyalize giren hastalarda rosuvastatinin sabit durum plazma konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık %50 daha fazladır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenite potansiyeli konvansiyonel çalışmaları baz alındığında insanlar için bir zarar göstermemektedir. Sıçanlar üzerinde doğum öncesi ve sonrasında yapılan bir çalışmada, yavru büyüklükleri, ağırlığı ve hayatta kalmalarındaki azalmadan dolayı üreme toksisitesi görülmüştür. Bu etkiler maternotoksik dozlarda, terapötik maruz kalma seviyesinin birkaç kat üstünde sistemik maruz kalmada gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Krospovidon
Dikalsiyum fosfat anhidrat (coarse white powder)
Mikrokristalin selüloz PH 112
Laktoz (Susuz)
Magnezyum stearat
Kaplama maddesi: hidroksipropil metilselüloz 5 cP methocel E5 LV, titanyum dioksit, polietilen glikol 400 içerir.

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 ve 90 film kaplı tablet içeren, Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : Büyükdere Cad. 34398 Maslak - İstanbul
Tel : (212) 285 26 70

Faks : (212) 285 01 81

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

218/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ