Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/31/rosutech-5-mg-28-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C10AA07

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBI ÜRÜNÜN ADI
ROSUTECH 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her tablet; 5 mg rosuvastatine eşdeğer miktarda rosuvastatin kalsiyum içerir.
Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	22.880 mg
Sodyum karbonat anhidrus	6.675 mg
Sodyum bikarbonat	3.325 mg
FD&C Sarı #6	0.0060 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Sarı-koyu sarı renkte, bir yüzünde '5' baskılı, yuvarlak, bikonveks 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 primer hiperkolesterolemi (tip IIa heterozigot ailesel hiperkolesterolemi) veya 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:
ROSUTECH ile tedaviye başlamadan önce hastaya, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü diyet uygulanır. ROSUTECH dozu, mevcut kılavuzlar esas alınarak, tedavinin amacına ve hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır.
Rosuvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir HMG KoA redüktaz inhibitöründen ROSUTECH tedavisine geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu 5 veya 10 mg'dır. Gerekirse 4 hafta sonra doz bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. (bkz. bölüm 5.1. Farmakodinamik Özellikler). 20 mg'lık dozun üstündeki dozlarda uzman (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 hiperlipidemili, ailesel kombine hiperkolesterolemili hastalar) düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir. (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım

uyarıları ve önlemleri). 40 mg dozun, uzman (kardiyolog veya endokrinolog) gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

Uygulama şekli:

ROSUTECH günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ROSUTECH'in 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. Kontrendikasyonlar ve bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

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 (bkz. bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler). Bu hastaların böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Child-Pugh puanı 9 ve daha fazla olan hastalarla ilgili deneyim yoktur. ROSUTECH, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:

ROSUTECH'in çocuklar üzerindeki güvenliliği ve etkisi belirlenmemiştir.

Deneyimler, homozigot ailesel hiperkolesterolemili az sayıda çocuk (8 yaş ve üzeri) üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlıdır. Bu nedenle çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

70 yaşın üzerindeki hastalarda 5 mg başlangıç dozu olarak önerilir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Yaşa göre başka bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diğer

Irk

Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda sistemik yararlanımın arttığı gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Asya kökenli hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir. 40 mg doz Asya kökenli hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Miyopatiye yatkınlığı olan hastalarda doz

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 40 mg doz, bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

4.3. Kontrendikasyonlar

ROSUTECH, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rosuvastatin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda

- Serum transaminaz düzeylerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler ve herhangi bir serum transaminaz düzeyinde normal düzeyin üst sınırının 3 katı oranında (3xULN) yükselme görülen aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk)
- Miyopatisi olan hastalarda
- Siklosporin kullanan hastalarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda.

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

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerens < 60 mL/dk)
- Hipotirodizm
- 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal etkiler

Rosuvastatinin yüksek dozları ile, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testing) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Bu durum akut ya da ilerleyen renal hastalığın belirtisi değildir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Pazarlama sonrası kullanımda ciddi renal olayların raporlanma oranı 40 mg'lık dozda daha fazladır. ROSUTECH'in 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 gözardı edilemez (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) 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.

Kreatinin kinaz ölçümü

Kreatinin kinaz (CK), sonucun yanlış yorumlanmasına neden olabilecek ağır egzersizden sonra ya da kreatinin kinaz artışına neden olabilecek bir durumun varlığında ölçülmemelidir. Kreatinin kinazın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise (> 5xULN) bunu doğrulamak için 5-7 gün

içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin CK > 5xULN olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviden önce

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, ROSUTECH, 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'in üzerinde olması
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (bkz. bölüm 5.2. Farmakokinetik Özellikler)
- Birlikte fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanımı

Böyle hastalarda, ROSUTECH 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, tuhaf kas ağrıları, zayıflığı veya ani kramplar, özellikle ateş veya halsizlik ile birlikte görüldüğünde derhal hekime bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu hastaların CK düzeyleri ölçülmelidir. CK düzeyleri önemli ölçüde yükselirse (> 5xULN) veya musküler semptomlar ağır ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyor ise (CK ≤ 5xULN olsa bile) tedavi kesilmelidir. Semptomlar kaybolur ve CK düzeyleri normal düzeye ulaşır ise, hasta yakın olarak izlenmek ve etkili en düşük dozun kullanılması koşulu ile ROSUTECH tedavisinin yeniden başlatılması ya da başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanılması düşünülebilir.

Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.

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 ROSUTECH ve gemfibrozilin birlikte kullanılması önerilmez. ROSUTECH'in fibratlar (gemfibrozil ve fenofibrat) ve niasin ile birlikte kullanılarak lipid düzeylerinde daha fazla değişiklik sağlamanın yararları, bu kombinasyonların olası risklerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir. ROSUTECH'in 40 mg dozunun fibratlarla (gemfibrozil ve fenofibrat) birlikte kullanılması kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

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

Karaciğer üzerine etkileri
Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, ROSUTECH, fazla miktarda alkol kullanan ve / veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. ROSUTECH tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan 3 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal düzeyin üst sınırının 3 katından fazla ise ROSUTECH 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, ROSUTECH tedavisine başlanmadan önce altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.
Diyabet
Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, rosuvastatin ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).
Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL olan hastalarda, rosuvastatin tedavisi artan diyabet riski ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).
Irk
Farmakokinetik çalışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda, beyaz ırktan olanlara göre sistemik yararlanımın arttığını göstermektedir (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).
Proteaz inhibitörleri
ROSUTECH'in proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
İnterstisyel akciğer hastalığı
Özellikle uzun dönem tedavide bazı statinler ile istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) 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 intoleransı
Bu ürün laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
Sodyum uyarısı
ROSUTECH 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, bu dozda sodyuma bağlı yan etki beklenmemektedir.
Boyar madde uyarısı
ROSUTECH'in kaplamasında bulunan FD&C Sarı #6 alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Siklosporin:
Rosuvastatin ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin eğri altı alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

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

Vitamin K antagonistleri:

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

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 kullanım uyarıları ve önlemleri)

Özel etkileşim çalışmalarından elde edilen verilere göre, fenofibrat ile farmakokinetik yönden bir etkileşim beklenmez, ancak farmakodinamik etkileşim olabilir. Gemfibrozil, fenofibrat, diğer fibratlar ve niasinin (nikotinik asit) lipid düşürücü dozları (1 g/gün veya daha yüksek dozlar), HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırırlar, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. ROSUTECH'in 40 mg dozunun bir fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

Ezetimib:

Rosuvastatin ve ezetimibin birlikte kullanımı sonucu EAA veya C_{maks} değerlerinde bir değişiklik meydana gelmez. Bununla birlikte, ROSUTECH ve ezetimib arasında advers etki açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Proteaz inhibitörleri:

Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, birlikte proteaz inhibitörlerinin kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde arttırabilir. Bir farmakokinetik çalışmasında, 20 mg rosuvastatinin ve iki proteaz inhibitörünün (400 mg liponavir/100 mg ritonavir) kombinasyonu olan bir ilacın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanılması, rosuvastatine ait EAA (0-24) ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık olarak sırası ile 2 kat ve 5 kat artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle proteaz inhibitörleri kullanan HIV hastalarında birlikte rosuvastatin kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antiasidler:

Rosuvastatinin aluminyum ve magnezyum hidroksit içeren bir antasid süspansiyon ile aynı anda kullanılması, rosuvastatinin plazma konsantrasyonunu yaklaşık % 50 azaltmıştır. Ancak, antasid rosuvastatinin 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, eritromisin'in bağırsak motilitesini arttırmasına bağlı olabilir.

Oral kontraseptifler / Hormon Replasman Tedavisi (HRT):

Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin eğri altında kalan alanınında, 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.

Sitokrom P450 enzimleri:

İn vitro ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, rosuvastatinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerine inhibitör ya da indükleyici bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, rosuvastatin, bu izoenzimler için zayıf bir substrattır. Rosuvastatinin, flukonazol (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü) ya da ketokonazol (CYP2A6 ve CYP3A4 inhibitörü) ile klinik açıdan bir etkileşimi gözlenmemiştir. Rosuvastatin ve itrakonazol (CYP3A4 inhibitörü) birlikte kullanıldığında, rosuvastatinin EAA değeri % 28 artmıştır. Bu küçük artış klinik açıdan anlamlı değildir. Bu nedenle, sitokrom P450 enzimleri ile metabolizmaya bağlı ilaç etkileşimi beklenmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, ROSUTECH tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). ROSUTECH kullanan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa, tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

ROSUTECH gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

ROSUTECH laktasyon döneminde kontrendikedir.

Rosuvastatin, sıçanların sütüne geçmektedir. İnsanlarda anne sütüne geçip geçmediği konusunda bilgi yoktur (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Kontrollü klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların % 4'ten daha az bir kısmı istenmeyen etkiler nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.
İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıkları:
Yaygın: Diyabet[1]

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı
Seyrek: Pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Pruritus, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Yaygın: Miyalji
Seyrek: Miyopati (miyozit dahil) ve rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Asteni

[1]JUPITER çalışmasında (bildirilen genel sıklık rosuvastatinde % 2.8, plaseboda % 2.3'tür) çoğunlukla açlık glukozu düzeyi 100-125 mg/dL arasında olan hastalarda gözlenmiştir.
Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, dozun arttırılması ile yan etki sıklığı artar.
Renal etkiler:
Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, genellikle tübüler kaynaklı ve daldırma testi ile belirlenen proteinüri gözlenmiştir. Rosuvastatin 10 mg ve 20 mg ile tedaviden bir süre sonra idrar protein düzeyinde sıfır veya eser miktardan ++ veya daha yüksek seviyelere geçiş < % 1, 40 mg ile yaklaşık % 3 olmuştur. 20 mg doz ile sıfır veya eser miktardan + düzeye geçişte küçük bir artış gözlenmiştir. Vakaların çoğunda, tedaviye devam edildiğinde, proteinüri kendiliğinden azalır veya kaybolur, 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 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.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
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. Farmakodinamik özellikler).
Pazarlama sonrası deneyimler
Yukarıdaki advers etkilere ilaveten rosuvastatin ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerde aşağıdaki advers etkiler görülmüştür:

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Bilinmiyor: Öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar:
Bilinmiyor: Diyare

Hepato-bilier hastalıklar:
Çok seyrek: Sarılık, hepatit
Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Çok seyrek: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları:
Çok seyrek: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Bilinmiyor: Ödem

Bazı statinler ile aşağıdaki yan etkiler raporlanmıştır:

• Uykusuzluk ve kabus görme gibi uyku bozuklukları
• Seksüel bozukluk
• Depresyon
• Özellikle uzun dönem tedavide istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
• Hafıza kaybı
Rabdomiyolizin, ciddi böbrek olaylarının ve ciddi hepatik olayların (özellikle hepatik transaminazlarda artış) görülme sıklığı 40 mg'lık dozda daha fazladır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri
ATC kodu: C10A A07

Etki mekanizması:
Rosuvastatin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonata dönüşmesini sağlayan hız-kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktazın, selektif ve kompetetif bir inhibitörüdür. Rosuvastatinin temel olarak etki gösterdiği yer, kolesterolün düşürülmesinde hedef organ olan karaciğerdir.
Rosuvastatin, 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. ROSUTECH ayrıca, ApoB, nonHDL-K, VLDL-K, VLDL ve TG'leri düşürür, ApoA-I'i yükseltir (bkz. Tablo).
Rosuvastatin, LDL-K/HDL-K, total kolesterol/HDL-K, nonHDL-K/HDL-K, ve ApoB/ApoA-I oranlarını da düşürür.
Tablo 1: Primer hiperkolesterolemi (tip IIa ve IIb) hastalarının doz-yanıt verileri (başlangıç değerlerinden ortalama % değişiklik)

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

ROSUTECH 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:

ROSUTECH, 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; rosuvastatin 10 mg ile tedavi edilen hastaların % 80'inde EAS'nin hedeflediği LDL-K düzeylerine (<116 mg/dL) (< 3 mmol/L) ulaşılmıştır.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili hastaları içeren geniş bir çalışmada, 435 hastaya zorunlu doz titrasyonu yapılarak 20-80 mg rosuvastatin verilmiştir. Rosuvastatinin tüm dozları lipid parametreleri üzerinde ve tedavi hedefine ulaşmada yararlı etki göstermiştir. Dozun 40 mg'a titre edilmesini (12 haftalık tedavi) takiben, LDL-K % 53 oranında düşmüştür. Hastaların % 33'ünde EAS kılavuzunda belirlenen LDL-K düzeylerine (<116 mg/dL) (< 3 mmol/L) ulaşılmıştır. Zorunlu titrasyon yapılan açık bir çalışmada, homozigot ailesel hiperkolesterolemili 42 hastanın, rosuvastatinin 20-40 mg'a verdiği yanıtlar değerlendirilmiştir. Toplam hasta grubunda, LDL-K, ortalama % 22 oranında düşmüştür.

Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, rosuvastatinin fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseritlerin düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-K'nin yükseltilmesinde aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 rosuvastatin 40 mg 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 rosuvastatin hedef popülasyonunu temsil etmemektedir. 40 mg'lık doz sadece yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ciddi hiperkolesterolemili hastalarda reçete edilmelidir (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

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.
JUPITER'de araştırıcılar tarafından bildirilen diyabet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir; rosuvastatin grubundaki hastaların % 2.8'i 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.
Rosuvastatin grubunda, plasebo grubuna kıyasla LDL-kolesterol konsantrasyonu % 45 (p<0.001) azalmıştır.
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:
Oral uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 20 dir.
Dağılım:
Rosuvastatin, kolesterol sentezi ve LDL-K klerensinin temel olarak yer aldığı karaciğere büyük oranda geçer. Rosuvastatinin dağılım hacmi yaklaşık 134 L'dir. Rosuvastatin, temel olarak albümin olmak üzere plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır.
Biyotransformasyon:
Rosuvastatinin metabolizması sınırlıdır (yaklaşık % 10). İnsan hepatositleri kullanılarak yapılan *in vitro* metabolizma çalışmaları, rosuvastatinin, sitokrom P450'ye bağlı metabolizma için zayıf bir substrat olduğunu göstermektedir. Temel olarak yer alan izoenzim CYP2C9 olup, 2C19, 3A4

ve 2D6'nın daha az yeri vardır. Belirlenen temel metabolitler, N-desmetil ve lakton metabolitleridir. N-desmetil metaboliti, rosuvastatinden % 50 oranında daha az aktif iken lakton formu klinik olarak inaktiftir. HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitenin % 90'ından fazlası rosuvastatin tarafından gerçekleştirilir.

Eliminasyon:

Rosuvastatinin yaklaşık % 90'ı değişmemiş ilaç olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık % 5'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz. Ortalama geometrik plazma klerensi yaklaşık 50 litre/saattir (varyasyon katsayısı % 21.7). Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatinin karaciğer tarafından alımı membran taşıyıcısı OATP-C ile olur. Bu taşıyıcı, rosuvastatinin karaciğerden eliminasyonunda önemli bir yer tutar.

Doğrusallık :

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet :

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

Irk :

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

Böbrek yetmezliği :

Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin, rosuvastatin ya da N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (KrKl < 30 mL/dk) rosuvastatin plazma konsantrasyonu sağlıklı gönüllülere göre 3 kat, N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonu ise 9 kat artmıştır.

Hemodiyalize giren hastalarda rosuvastatinin sabit durum plazma konsantrasyonu, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık % 50 daha fazladır.

Karaciğer yetmezliği :

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenliliğe ilişkin farmakolojik çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalar, insanlar üzerinde özel bir zararlı etkisinin olmadığını göstermiştir. hERG geni üzerine etkileri spesifik testlerle değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen, ancak hayvanlarda klinik maruziyet seviyesine benzer maruziyet seviyelerinde gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: Fare ve

sıçanlarla yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında rosuvastatinin farmakolojik etkisine bağlı olarak histopatolojik karaciğer değişimleri gözlenmiştir. Bu değişimler, köpeklerle yapılan çalışmalarda safra kesesi üzerine etkilerle birlikte daha az önemli seviyede gözlenmiştir; maymunlarla yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir. Ayrıca, maymunlarda ve daha yüksek dozlarda köpeklerde testiküler toksisite gözlenmiştir. Üreme üzerine toksisitesi 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

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz PH 102
Sodyum karbonat anhidrus
Sodyum bikarbonat
Krospovidon
Magnezyum stearat

Kaplama:
Makrogol (PEG) 3350 toz,
talk,
Polivinil alkol hidrolize part,
Titanyum dioksit (E171),
Sarı demir oksit (E172)
Lesitin
FD&C Sarı #6 (E110)
Kinolin Sarısı (E104)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister
28, 84, 90 tablet blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
34398 Maslak-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
230/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 04.04.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ