

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RETİLCOMB 2,5 mg/20 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

S-amlodipin besilat	3,47 mg (2,5 mg S-amlodipine eş değer)
Rosuvastatin kalsiyum	20,83 mg (20 mg rosuvastatine eş değer)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz Monohidrat DC	235,70 mg
Lesitin (soya) (E 322)	0,21 mg
Gün batımı sarısı FCF (E 110)	0,07 mg
Ponceau 4R (E 124)	0,06 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

RETİLCOMB hipertansiyon ve hiperlipideminin her ikisinin birlikte olduğu hastalarda aşağıdaki endikasyonlarda hem S-amlodipin için uygun hem de rosuvastatin için uygun olan durumlarda kullanılmalıdır.

#### S-amlodipin:

- Esansiyel hipertansiyon: Kan basıncını kontrol altına almada tek başına veya diğer antihipertansiflerle kombine olarak kullanılabilir.
- Koroner Arter Hastalığı: Koroner damarlarda daralmaya bağlı gelişen angina ataklarının önlenmesinde endikedir.

– Vazospastik ya da Prizmental Angina: Koroner damarlarda vazospazmaya bağlı gelişen angina ataklarının önlenmesinde endikedir.

#### Rosuvastatin:

– **Hiperkolesteroleminin tedavisi:** Diyet ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örn. egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz olduğu durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemili (**Tip IIa dahil ancak heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmayan**) veya karma dislipidemili (Tip IIb) yetişkinler, adölesanlar ve 10 yaş ve üstü çocuklarda kullanılır. Diyete ve diğer lipid düşürücü tedavilere (örneğin; LDL aferez) ilave olarak ya da bu tür tedavilerin uygun olmadığı durumlarda homozigot ailesel hiperkolesterolemide kullanılır.

– **Kardiyovasküler olaylardan korunma:** Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, kardiyovasküler olay riskinin yüksek olduğu düşünölen hastalarda majör kardiyovasküler olaylardan korunmada kullanılır.

## **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Erişkinler için önerilen doz günde bir defa bir film tablettir.

Tedaviye verilen cevaba göre, daha yüksek ya da daha düşük doz kullanımı hekim tarafından önerilebilir.

Tedavide S-amlodipin 1,25 mg-5 mg ve rosuvastatin 5 mg-40 mg doz aralığında etkilidir.

RETİLCOMB rosuvastatin ve S-amlodipinin birlikte kullanımının uygun olduğu hipertansif ve hiperlipidemili hastalarda kullanılır. Sabit doz kombinasyon tedavisine başlanmadan önce her bir aktif maddenin kişisel cevaba göre titre edilmesi tavsiye edilir ve klinik açıdan uygun olduğunda sabit doz kombinasyon tedavisine karar verilmelidir.

RETİLCOMB tedavisine 2,5/5 mg veya 2,5/10 mg ile başlanır. Başlangıç dozunun seçimi, her bir hastanın kolesterol seviyesi, potansiyel advers etki riskleri kadar, gelecekteki kardiyovasküler risk de hesaba katılarak yapılmalıdır. Doz, mevcut kılavuzlar kullanılarak, tedavinin amacına ve hastanın cevabına göre ayarlanmalıdır.

Tavsiye edilen maksimum günlük doz 5/40 mg'dır.

RETİLCOMB ile tedaviye başlamadan önce hastaya, tedavi süresince de devam etmesi gereken standart kolesterol düşürücü bir diyet uygulanmalıdır.

Rosuvastatinin 20 mg'lık dozunun üstündeki dozlarda uzman doktor (kardiyolog veya endokrinolog) kontrolü gereklidir. Daha düşük dozlara kıyasla 40 mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle, maksimum rosuvastatin dozu olan 40 mg'a final titrasyonu sadece, 20 mg rosuvastatin ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ailesel heterozigot hiperkolesterolemisi olmayan ağır hiperkolesterolemili hastalarda düşünülmelidir. Bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir. 40 mg'lık dozun, uzman gözetiminde kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

#### **Uygulama şekli:**

RETİLCOMB bir bardak suyla alınmalıdır.

RETİLCOMB aç veya tok karnına her gün aynı saatte alınmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

S-amlodipin:

RETİLCOMB içeriğindeki S-amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, renal bozukluğun derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilemez.

Rosuvastatin:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda 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 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

##### **Karaciğer yetmezliği:**

S-amlodipin:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda RETİLCOMB içeriğindeki S-amlodipinin yarılanma ömrü uzamaktadır. Bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemiştir.

Rosuvastatin:

Child-Pugh puanı 7 ve altındaki hastalarda RETİLCOMB içeriğindeki 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.

RETİLCOMB, aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

### **Pediyatrik popülasyon:**

S-amlodipin:

6-17 yaşlar arasındaki pediyatrik hipertansif hastalarda önerilen antihipertansif oral doz günde bir kez 1.25-2.5 mg'dır. Günde 2.5 mg'ın üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

S-amlodipinin 6 yaşın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

Rosuvastatin:

Pediyatrik popülasyonda kullanım sadece uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

Pediyatrik hastalarda 40 mg rosuvastatin kullanılması uygun değildir.

10 yaşın altındaki küçük çocuklar:

10 yaşın altındaki çocuklarda deneyim, az sayıda homozigot ailesel hiperkolesterolemili çocuklar (8 yaş ve üzeri) ile sınırlıdır. Bu sebeple, rosuvastatinin 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

### **Geriatrik popülasyon:**

S-amlodipin:

Amlodipin, yaşlı ve genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir.

Rosuvastatin:

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.

**Irk:**

S-amlodipin:

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin:

Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastalarda, RETİLCOMB içeriğindeki rosuvastatinin sistemik yararlanımının 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 rosuvastatin dozu, Asya kökenli hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

**Miyopatiye yatkınlığı olan hastalar:**

S-amlodipin:

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin:

Miyopatiye karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörleri olan hastalarda RETİLCOMB'un içeriğindeki rosuvastatinin başlangıç dozu olarak 5 mg önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 40 mg rosuvastatin dozu, bu tip hastaların bazılarında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

RETİLCOMB, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Amlodipine, S-amlodipine, rosuvastatine, dihidropiridinlere ve ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı bilinen duyarlılığı olanlarda,
- Kardiyojenik şok, klinik olarak belirgin aortik stenozu, stabil olmayan anjinası (Prinzmetal anjina hariç) 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,

-Birlikte siklosporin kullanan hastalarda,

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

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

- Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <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,

- Birlikte 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)

RETİLCOMB soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

S-amlodipin:

Genel

Amlodipinin vazodilatör etkisinin başlaması tedricidir. 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 tedricen azaltılmalıdır.

### Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım

Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışma olan PRAISE-2 çalışmasında, iskemik etiyolojisi olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezliği hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansını anlamlı olarak artırmadığı, ancak pulmoner ödemde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (Bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler.)

### Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Tüm diğer kalsiyum kanal antagonistlerinde olduğu gibi, amlodipinin yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemiştir. Amlodipin bu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

### Rosuvastatin:

#### Renal etkiler

Rosuvastatinin yüksek dozları ile, özellikle 40 mg ile tedavi edilen hastalarda, daldırma testi (dipstick testi) ile tespit edilen, genellikle tübüler kaynaklı ve birçok vakada geçici ve aralıklarla görülen proteinüri gözlenmiştir. Proteinüri akut ya da ilerleyen renal hastalığın belirtisi değildir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Pazarlama sonrası kullanımda ciddi renal olayların raporlanma oranı, 40 mg'lık dozda daha fazladır. Rosuvastatinin 40 mg doz 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 etkileşim göz ardı 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, 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'in üzerinde olması,
- Plazma düzeylerinin artmasına neden olabilecek durumlar (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler),
- 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 ( $CK > 5xULN$ ) 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 ( $CK \leq 5xULN$  olsa bile) tedavi kesilmelidir. Semptomlar kaybolur ve CK düzeyleri normal düzeye ulaşır ise, hastanın yakın olarak izlenmesi ve etkili en düşük dozun kullanılması koşulu ile rosuvastatin tedavisinin yeniden başlatılması ya da başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörünün kullanılması düşünülebilir. Semptomsuz hastalarda CK düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir.



Tedavi süresince veya rosuvastatin tedavisinin kesilmesini takiben çok seyrek, klinik olarak persistan proksimal kas zayıflığı ve yükselmiş serum kreatinin kinaz ile karakterize, bağışıklık sistemi ile ilişkili nekrotizan miyopati bildirilmiştir. Ek olarak nöromusküler ve serolojik testler gerekli olabilir. İmmüno-supresif ajanlarla tedavi gerekebilir.

Klinik çalışmalarda, rosuvastatin ile 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 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). Rosuvastatin, 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, rosuvastatin fazla miktarda alkol kullanan ve/veya karaciğer hastalığı hikayesi 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.

#### İrk

Farmakokinetik çalışmaları, Asya kökenli kişilerde beyaz ırka mensup kişilerle karşılaştırıldığında, maruziyette bir artış olduğunu gösterir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### Proteaz İnhibitörleri

Proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımında rosuvastatinin günlük kullanımı 10 mg ile sınırlandırılmalıdır (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.

#### Diabetes Mellitus

Bazı bulgular statin sınıfının kan glukozunu artırdığını ve gelecek için yüksek diyabet riski taşıyan bazı hastalarda formal diyabet bakımını gerektirecek hiperglisemi düzeyine yol açabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte statinler ile vasküler riskin azaltılması daha önemli olduğu için, diyabet ile ilişkili risk statin tedavisini durdurmak için bir neden değildir. Riskli hastalar (açlık glukozu 5.6-6.9 mmol/L, VKİ>30 kg/m<sup>2</sup>, artmış trigliseritler, hipertansiyon) ulusal kılavuzlara göre klinik ve biyokimyasal olarak izlenmelidir.

JUPITER çalışmasında, çoğunlukla açlık glukozunun 5.6-6.9 mmol/L olduğu hastalarda bildirilen toplam diyabet sıklığı rosuvastatin için %2.8 ve plasebo için %2.3'tür.

#### Myastenia gravis

Az sayıda vakada, statinlerin yeni myastenia gravis veya oküler myasteniyi indüklediği veya önceden var olan myastenia gravis veya oküler myasteniyi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (bkz.

bölüm 4.8). Belirtilerin şiddetlenmesi durumunda RETİLCOMB kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nöksler bildirilmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

Rosuvastatin kullanan 10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda, doğrusal büyüme (boy), kilo, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ve Tanner derecelendirmesi ile cinsel olgunlaşmanın sekonder özelliklerinin değerlendirilmesi 1 yıllık bir periyod ile sınırlıdır. 52 haftalık çalışma tedavisinden sonra büyüme, ağırlık, VKİ veya cinsel olgunlaşmada herhangi bir etki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Çocuklar ve ergen hastalarda klinik araştırma deneyimleri sınırlıdır ve rosuvastatinin puberte üzerine uzun dönem (>1 yıl) etkileri bilinmemektedir.

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

#### Laktoz Uyarısı

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp- laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda gün batımı sarısı FCF ve ponceau 4R içerir ve bu maddeler alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### S-amlodipin:

Amlodipin, tiazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dilaltı nitrogliserin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlarla güvenli bir şekilde kullanılmıştır.

Amlodipinin digoksin veya simetidin ile kombine kullanımına ait herhangi bir etkileşim durumu da bildirilmemiştir.

İnsan plazması ile yapılan çalışmalara ait in vitro veriler, amlodipinin test edilen ilaçların (digoksin, fenitoin, varfarin veya indometasin) proteine bağlanmaları üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda biyoyararlanım artışına bağlı olarak kan basıncı düşürme etkisinde artışa neden olabileceğinden önerilmez. Aşağıda listelenmiş çalışmalarda, ne amlodipinin ne de diğer ilaçların çalışma boyunca birlikte kullanıldıklarında farmakokinetiklerinde belirgin bir değişiklik yoktur.

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

Simetidin: Amlodipinin simetidin ile beraber uygulanması, amlodipinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde, 240 ml greyfurt suyu ile beraber tek doz 10 mg amlodipinin oral uygulanmasının, amlodipinin farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır.

Alüminyum/magnezyum (antiasit): Alüminyum/magnezyum içeren bir antiasitin tek doz amlodipin ile birlikte uygulanması, amlodipinin farmakokinetiği üzerine önemli bir etki yaratmamıştır.

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan hastalara tek doz 100 mg sildenafil uygulanması, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerine hiçbir etki yapmamıştır. Amlodipin ve sildenafil kombine olarak kullanıldığında, her ajan birbirinden bağımsız olarak, kendi kan basıncını düşürme etkisini göstermiştir.

CYP3A4 inhibitörleri: CYP3A4 inhibitörü eritromisin ile genç hastalarda ve diltiazem ile yaşlı hastalarda birlikte kullanımı ile amlodipinin plazma konsantrasyonları sırasıyla %22 ve %50 oranında artmıştır. Bu bulgunun klinik anlamlılığı belirsizdir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla artıracığı söylenemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır; ancak bu etkileşimle bağlantılı yan etkiler rapor edilmemiştir.

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.

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

Atorvastatin: Tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin ile beraber 80 mg atorvastatin uygulaması, atorvastatinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır.

Digoksin: Normal gönüllülerde, amlodipin ile digoksinin beraber uygulanması, serum digoksin seviyelerini veya digoksinin renal klerensini değiştirmemiştir.

Etanol (alkol): Tek ve tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin uygulaması etanol farmakokinetiğinde anlamlı hiçbir etki oluşturmamıştır.

Varfarin: Amlodipin ve varfarinin beraber uygulanması, varfarinin protrombin cevap süresini değiştirmemiştir.

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, amlodipinin, siklosporinin farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmediğini göstermiştir.

İlaç/Laboratuvar Testi Etkileşimleri: Bilinen etkileşim yoktur.

Rosuvastatin:

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 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 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.

Ezetimib: Rosuvastatin ve ezetimibin birlikte kullanımı sonucu, EAA veya Cmaks değerlerinde bir değişiklik meydana gelmez. Bununla birlikte, rosuvastatin ve ezetimib arasında advers etki açısından farmakodinamik bir etkileşim vardır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gemfibrozil ve diğer lipid düşürücü ilaçlar: Rosuvastatin ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatinin  $C_{maks}$  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 artırır, 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 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu tip hastalarda 5 mg dozla başlanmalıdır.

Proteaz inhibitörleri: Esas mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, birlikte proteaz inhibitörünün kullanımı, maruz kalınan rosuvastatin miktarını önemli ölçüde arttırabilir. Rosuvastatinin günlük kullanımı, atazanavir+ritonavir kombinasyonu veya lopinavir+ritonavir kombinasyonu ile birlikte uygulanmasında, 10 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Antasidler: Rosuvastatinin alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren bir antasid süspansiyon ile aynı anda kullanılması, rosuvastatinin plazma konsantrasyonunu yaklaşık %50 azaltmıştır. Ancak, antasid, 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 ve  $C_{maks}$  değerinde ise %30 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşim, eritromisinin barsak motilitesini arttırmasına bağlı olabilir.

Oral kontraseptifler/Hormon replasman tedavisi (HRT): Rosuvastatin ve oral kontraseptiflerin birlikte kullanılması, etinil östradiol ve norgestrelin EAA değerlerinde 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.

### **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

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

### **Gebelik dönemi**

RETİLCOMB içeriğindeki amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fötüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, RETİLCOMB'un içeriğindeki rosuvastatinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. Hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). RETİLCOMB kullanan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Eğer hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

RETİLCOMB gebelik döneminde kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

RETİLCOMB'un içeriğindeki S-amlodipinin insanlarda laktasyon dönemindeki emniyeti saptanmamıştır.

RETİLCOMB'un içeriğindeki rosuvastatin, sıçanların sütüne geçmektedir. İnsanlarda anne sütüne geçip geçmediği konusunda bilgi yoktur (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

RETİLCOMB laktasyon döneminde kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bazı dihidropiridin bileşikleri hayvanlarda teratojenik bulunmuş olsa bile sıçan ve tavşan verileri RETİLCOMB'un içeriğindeki S-amlodipin için teratojenik etkiyi kanıtlamamıştır. Amlodipin, hayvan üreme deneylerinde, insanlara tavsiye edilen maksimum dozun 50 misli doz seviyesinde sıçanlarda doğumu geciktirme ve doğum travayını uzatma dışında toksisite göstermemiştir.

RETİLCOMB'un içeriğindeki rosuvastatinin hayvan çalışmalarında, üreme toksisitesine yönelik bilgiler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

### **4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

RETİLCOMB'un araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Bununla birlikte, araç ve makine kullanırken, tedavi sırasında sersemlik görülebileceği akılda tutulmalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

S-amlodipin:

Tedavi sırasında bildirilen en yaygın istenmeyen etkiler somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, palpasyonlar, cilt kızarması, karın ağrısı, mide bulantısı, ayak bileği şişliği, ödem ve yorgunluktur.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)



### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Çok seyrek: Hiperglisemi

### **Psikiyatrik bozukluklar**

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

Seyrek: Konfüzyon

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)

Yaygın olmayan: Tremor, disguzi, senkop, hipoestezi, parestezi

Çok seyrek: Hipertoni, periferal nöropati

Bilinmiyor: Myastenia gravis

### **Göz bozuklukları**

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu (diplopi dahil)

Bilinmiyor: Oküler myasteni

### **Kulak ve iç kulak bozuklukları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın: Palpitasyon

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

### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar**

Yaygın olmayan: Dispne, rinit

Çok seyrek: Öksürük

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Bağırsak hareketlerinde değişiklik (diyare ve konstipasyon dahil), dispepsi, ağız kuruluğu, kusma

Çok seyrek: Pankreatit, gastrit, gingival hiperplazi

### **Hepato-bilier bozukluklar**

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

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

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

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, ürtiker, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, fotosensitivite

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları**

Yaygın: Ayak bileği şişmesi

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

### **Böbrek ve idrar bozuklukları**

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

### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Yaygın olmayan: İktidarsızlık, jinekomasti

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Asteni, kırıklık hali, göğüs ağrısı, ağrı

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai durumlarda ekstrapiramidal sendrom rapor edilmiştir.

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 ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Seyrek: Anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

### **Endokrin bozukluklar**

Yaygın: Diyabet1

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

### **Gastrointestinal sistem bozukluklar**

Yaygın: Kabızlık, bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Pankreatit

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın olmayan: Pruritus, döküntü ve ürtiker

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik bozuklukları**

Yaygın: Miyalji

Seyrek: Miyopati (miyozit dahil) ve rabdomiyoliz

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Yaygın: Asteni

1 Sıklık risk faktörlerinin varlığına ya da yokluğuna bağlıdır (açlık kan glukozu  $\geq 5.6$  mmol/L, VKİ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, yükselmiş trigliseridler, hipertansiyon öyküsü) .

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

### **Pazarlama sonrası deneyimler:**

Yukarıdaki advers etkilere ilaveten rosuvastatin ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerde aşağıdaki advers etkiler görülmüştür:

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Polinöropati, hafıza kaybı

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar**

Bilinmiyor: Öksürük, dispne

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Bilinmiyor: Diyare

### **Hepato-bilier bozukluklar**

Çok seyrek: Sarılık, hepatit

Seyrek: Hepatik transaminazlarda artış

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları**

Çok seyrek: Artralji

Bilinmiyor: Bağışıklık sistemi ile ilişkili nekrotizan miyopati

### **Böbrek ve idrar bozuklukları**

Çok seyrek: Hematüri

### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Çok seyrek: Jinekomasti

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Bilinmiyor: Ödem

Bazı statinler ile aşağıdaki yan etkiler raporlanmıştır:

- Depresyon

- Uykusuzluk ve kabus görme gibi uyku bozuklukları
- Seksüel bozukluk
- Özellikle uzun dönem tedavide istisnai vakalarda interstisyel akciğer hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Nadiren yırtılma ile komplike olan tendon bozuklukları.

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Renal etkiler:**

S-amlodipin:

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin:

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 bugüne kadarki pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilerde, proteinüri ve akut veya ilerleyen böbrek hastalığı arasında nedensel bir ilişki tespit edilmemiştir. Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda hematüri gözlenmiştir ve klinik çalışma verileri hematüri oluşumunun düşük olduğunu göstermektedir.

#### **Karaciğer üzerine etkileri:**

S-amlodipin:

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin:

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.

**İskelet kasma etkileri:**

S-amlodipin:

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin:

Rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda, tüm dozlarla ve özellikle 20 mg'ın üzerindeki dozlarda miyalji, miyopati (miyoziti de kapsayan) 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, semptomsuz ve geçici olmuştur. Eğer CK düzeyleri yükselirse (>5xULN), tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Pediyatrik popülasyon:**

S-amlodipin:

6-17 yaş arası:

Amlodipin çocuklarda iyi tolere edilir. Advers olaylar, erişkinlerde görülene benzerdir. 268 çocukta yapılan bir çalışmada, en sık bildirilen advers olaylar aşağıda listelenmiştir.

**Sinir sistemi bozuklukları:** baş ağrısı, baş dönmesi

**Vasküler bozukluklar:** vazodilatasyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediasten bozuklukları:** epistaksis

**Gastrointestinal bozukluklar:** karın ağrısı

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:** asteni

Advers olayların çoğu hafif veya orta şiddettedir. Ağır advers olaylar (baskın olarak baş ağrısı), amlodipin 2.5 mg kullananların %7.2'sinde, amlodipin 5 mg kullananların %4.5'inde, plasebo kullananların %4.6'sinde görülmüştür. En sık rastlanan çalışmadan ayrılma sebebi, kontrol altına alınamayan hipertansiyondur. Laboratuvar anomalilerine bağlı olarak çalışmadan ayrılma olgusu olmamıştır. Kalp hızında önemli bir değişiklik görülmemiştir.

Rosuvastatin:

Çocuklarda ve ergenlerde yapılan 52 haftalık bir klinik çalışmada, egzersiz veya artan fiziksel aktiviteyi takiben izlenen >10 x ULN CK yükselişi ve kas semptomları, yetişkinlere kıyasla daha sık gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer açılardan, rosuvastatinin güvenlik profili çocuklar veya ergen hastalarda ve yetişkinlerde benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

S-amlodipin:

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, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Bazı durumlarda midenin yıkanması yararlı olabilir. 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. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

Rosuvastatin:

Doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. 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 grup: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, diğer ilaçlar ile kombinasyonları

ATC Kodu: C10BX

Etki Mekanizması

S-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 pectorisi giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyelleri 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 arteriyellerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarda oksijen ulaşımını arttırmaktadır.

Farmakodinamik Etkiler

Rasemik karışım olarak, amlodipin R- ve S-amlodipin izomerlerini içerir, fakat sadece S-amlodipin terapötik etkiye sahiptir; R-amlodipin 1000-kat daha az etkindir. Bu nedenle antihipertansif ve antianjinal etkilerinden S-amlodipin sorumludur, R-amlodipinin ise istenmeyen etkilere yol açtığı düşünülmektedir. 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada R-amlodipinin



konsantrasyona bağımlı olarak kinin aracılı mekanizmalarla nitrik oksit (NO) saldığı, S-amlodipinin ise NO salınmasına neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle konvansiyonel amlodipin formülasyonunun yarısını oluşturan R-amlodipinin NO aracılı venodilasyona yol ağtığı ve ilaç ile ilişkili advers etkilerden (periferal ödem, deride eritem ve yüz kızarması) sorumlu olduğu düşünülmektedir. S-amlodipin ve amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ve güvenlik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda 2,5 mg S-amlodipinin 5 mg amlodipin ile emilim ve eliminasyon açasından biyoeşdeğer olduğu, kan basıncını kontrol etmede iki formülasyon arasında anlamlı ölçüde fark olmadığı ve her iki formülasyonun da iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

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, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile koroner ateroskleroz ve karotid aterosklerozu üzerine etkileri, amlodipinin vasküler etkilerinin değerlendirildiği prospektif randomize bir çalışmada (PREVENT) araştırılmıştır. Bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, anjiyografi ile tanımlanmış koroner arter hastalığı olan 825 hasta üç yıl boyunca izlenmiştir. Çalışma popülasyonunda, daha önce miyokard enfarktüsü (MI) geçiren hastaların oranı % 45, başlangıçta perkütan transluminal koroner anjiyoplastisi (PTCA) olan hastaların oranı % 42 ve anjina öyküsü olan hastaların oranı %69'dur. KAH'ın ciddiyeti, 1 damar hastalığı (hastaların %45'i) ila 3+ damar hastalığı (%21) arasında dağılmaktadır. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar (diyastolik kan basıncı (DBP) > 95 mmHg) çalışmadan dışlanmıştır. Koroner arter lezyonlarının ilerleyiş hızı üzerine bir etki ortaya konmamışsa da, amlodipin, karotis intima ve media tabakalarının kalınlaşmasını durdurmuştur. Amlodipin

tedavisi uygulanan hastalarda, kardiyovasküler ölüm, MI, inme, PTCA, koroner arter baypas greftleme (CABG), kararsız anjina sebebiyle hospitalizasyon ve konjestif kalp yetersizliğinin (KKY) kötüleşmesi gibi kombine sonlanım noktalarında anlamlı bir azalma (-%31) gözlenmiştir. Amlodipin ile tedavi edilen hastalarda revaskülarizasyon girişimlerinde (PTCA ve CABG) anlamlı bir azalma (-%42) görülmüştür. Plasebo grubuna kıyasla, amlodipin hastalarında kararsız anjina için hospitalizasyon daha az görülmüştür (-%33).

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 Sınırlanmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT)<sup>2</sup>. Statinler, beta blokerler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanı sıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg 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**

<b>CAMELOT</b>			
<b>Klinik Sonuç</b>	<b>Amlodipin</b>	<b>Plasebo</b>	<b>Risk Azaltımı</b>
	(N=663)	(N=655)	N (%) (p değeri)
Bileşik KV Sonlanım Noktası *	110 (16.6)	151 (23.1)	% 31 (0.003)
Anjina Sebebiyle Hospitalizasyon	51 (7.7)	84 (12.8)	% 42 (0.002)
Koroner Revaskülarizasyon	78 (11.8)	103 (15.7)	% 27 (0.033)

\* 1) CAMELOT'ta kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan MI, reversibl kardiyak arrest, koroner revaskülarizasyon, anjina pectoris sebebiyle hospitalizasyon, konjestif kalp yetersizliği sebebiyle hospitalizasyon, fatal veya fatal olmayan inme veya geçici iskemik atak (GİA), daha önce periferik vasküler hastalık (PVH) tanısı almamış ve PVH tedavisi için girişim uygulanmak üzere hastaneye yatmamış olan bir denekte herhangi bir PVH tanısı olarak tanımlandı.

2) Bileşik KV sonlanım noktası, CAMELOT çalışmasında primer etkinlik sonlanım noktası idi.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihypertensive 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 lisinoprili (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 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 edildi ve ortalama 4.9 yıl boyunca takip edildi. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokard enfarktüsü 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 enfarktüsü 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. 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.

#### Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi (ASCOT)

40-79 yaş arası 19.257 hipertansif hastanın, antihipertansif tedavi olarak beta bloker (gerekirse ek olarak diüretik) tedavi koluna karşı amlodipin (gerekirse ek olarak perindopril) içeren tedavi kolunun kardiyovasküler olaylar üzerine etkisinin değerlendirildiği Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması Kan Basıncı Azaltma Kolu'nda (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-BPLA), daha önce miyokard enfarktüsü geçirmemiş ve kardiyovasküler risk faktörlerinden (erkek cinsiyet, >55 yaş, sigara kullanımı, diyabet, birinci derece akrabada KKH öyküsü, TK: HDL oranı >6, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, geçirilmiş serebrovasküler olay, spesifik EKG anomalisi, proteinüri/albuminüri) en az üçünün mevcut olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çift kör çalışmada, hastaların hedef kan basıncı değerleri; diyabetik olmayan hastalarda <140/90 mmHg, diyabetik hastalarda <130/80 mmHg idi. Yapılan ara analizde amlodipin içeren tedavi kolunda kardiyovasküler mortalite oranı diğer tedavi kolundan anlamlı düzeyde daha az olduğu için, ASCOT-BPLA çalışması 5,5 yılda sonlandırılmıştır. Amlodipin içeren tedavi kolunda, kan basıncı değerleri çalışma boyunca diğer tedavi koluna göre daha düşük olmuştur.

Amlodipin içeren tedavi kolunda aşağıdaki kardiyovasküler olaylarda anlamlı risk azalması sağlanmıştır:

**Tablo 2. Kardiyovasküler olaylarda risk azalması**

Olay	Risk Azalması (%)	P değeri
Kardiyovasküler mortalite	%24	0.001
Tüm nedenlere bağlı mortalite	%11	0.02
Tüm kardiyovasküler olay ve girişimler	%16	0.0001
Ölümcül ve ölümcül olmayan inme	%23	0.0003

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

NYHA (New York Heart Association-New York Kalp Cemiyeti) 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 (ACE) 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 etiyojolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ACE 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.

Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 yaşlar arası)

Amlodipinin 6-17 yaşlar arasındaki hipertansif pediyatrik hastalardaki etkinliği, 268 hipertansiyon hastasında yürütülen 8 haftalık bir çift kör, plasebo kontrollü randomize geri çekme çalışmasında gösterilmiştir. Tüm hastalar 2,5 mg veya 5 mg tedavi koluna randomize edilmiş ve 4 hafta boyunca izlenmiş, daha sonra 4 hafta daha 2,5 mg veya 5 mg amlodipin ya da plaseboya

devam etmek üzere randomize edilmiştir. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, günde tek doz 5 mg amlodipin tedavisinin sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma ile sonuçlandığı görülmüştür. Oturur pozisyondaki sistolik kan basıncındaki plaseboya ayarlanmış ortalama azalmanın 5 mg amlodipin dozu ile 5 mmHg ve 2,5 mg amlodipin dozu ile 3,3 mmHg olduğu hesaplanmıştır. Yapılan alt grup analizleri, 6-13 yaşlar arasındaki daha genç pediatrik hastalarda elde edilen etkinlik sonuçlarının 14-17 yaşlar arasındaki daha büyük pediatrik hastalardaki ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

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 arttırmak 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, ApoBnonHDL-K, VLDL-K, VLDL-TG'leri düşürür, ApoA-I'yi 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 % değişiklik)

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

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

#### Klinik 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 (<116 mg/dL) (< 3 mmol/L) ulaşılmıştır.

Zorunlu titrasyon yapılan açık etiketli bir çalışmada, homozigot ailesel hiperkolesterolemili 42 hastanın, 20-40 mg rosuvastatine verdiği yanıtlar değerlendirilmiştir. Toplam hasta grubunda, LDL-K, ortalama %22 oranında düşmüştür.

Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, rosuvastatinin fenofibrat ile birlikte kullanıldığında trigliseritlerin düşürülmesinde, niasin ile birlikte kullanıldığında ise HDL-K'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 LDL-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 (anlamli olmayan)). KIMK düşüşü ve kardiyovasküler olayların riskindeki 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 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 ( $\geq 50$  yaş) ve kadında ( $\geq 60$  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 edilmişlerdir.

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 enfarktüsün 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  $\geq \%5$  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 enfarktüsün 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:

S-amlodipin:

Tek merkezli, randomize, açık etiketli, iki evreli, karşılaştırmalı, çaprazlama çalışmada 5 mg S-amlodipin ile 10 mg amlodipinin farmakokinetik özellikleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı erkek gönüllülerde yürütülen bu çalışmada S-amlodipinin plazma konsantrasyon-zaman profilleri her iki formülasyonda da benzer bulunmuştur. İki formülasyon arasında ortalama (SS: Standart Sapma) EAA değerleri (referans formülasyon 175,3 (45,1) ng×sa/ml 'e karşılık test formülasyon 161,7 (43,8) ng×sa/ml) açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca iki formülasyonda S-amlodipin klerensinde de anlamlı fark görülmemiştir.

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:

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

#### Dağılım:

S-amlodipin:

Amlodipinin 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:

S-amlodipin:

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:

S-amlodipin:

Amlodipinin terminal plazma eliminasyon yarı ömrü 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'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/Doğrusal Olmayan Durum:

S-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:

S-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 grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Bir klinik kronik kullanım çalışmasında, 12 ay ile  $\leq 17$  yaş arasındaki 73 hipertansif pediatrik hastada ortalama günde 0.17 mg/kg dozda amlodipin kullanılmıştır. Medyan vücut ağırlığı 45 kg olan deneklerde klerens, erkeklerde 23.7 l/saat ve kadınlarda 17,6 l/saat bulunmuştur. Bu dağılım, 70 kg'lık bir erişkinde 24.8 l/saat olarak yayınlanan hesaplamalara benzerdir. 45 kg'lık bir hastada tahmini ortalama dağılım hacmi 1130 L (25.11 l/kg)'dır. 24 saatlik doz aralığı boyunca, kan basıncı etkisinin korunduğu pikler arasındaki fark ve varyasyon etkisinde ani düşüş ile görülmüştür. Erişkin farmakokinetiği ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada gözlenen bu parametreler, günde tek doz kullanımın uygun olduğunu göstermektedir.

Rosuvastatin:

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

İrk:

S-amlodipin:

Veri mevcut değildir.

Rosuvastatin:

Farmakokinetik alışmalar, Asya kökenli (Japon, Çinli, Filipinli, Vietnamlı ve Koreli) hastaların ortalama EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinin, beyaz ırktan olanlarla kıyaslandığında yaklaşık 2 kat; Asya-Hintlilerde ortalama EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinin beyaz ırktan olanlara kıyaslandığında ise 1.3 kat yükseldiğini göstermiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, beyaz ırktan olanlar ve siyah gruplar arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik değişiklik ortaya çıkmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

S-amlodipin:

Veri mevcut 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:

S-amlodipin:

Veri mevcut değildir.

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.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

S-amlodipin:

Karsinojenez:

İki yıl boyunca günde 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

Mutajenez:

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

Fertilite Bozuklukları:

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m<sup>2</sup> 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.

\*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

Rosuvastatin:

Güvenliliğe ilişkin farmakolojik çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalar, insanlar üzerinde özel bir zararlı etkisinin olmadığını göstermiştir. hERG geni üzerine etkileri spesifik testlerle değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen, ancak hayvanlarda klinik maruziyet seviyesine benzer maruziyet seviyelerinde gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: Fare ve sıçanlarla yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında rosuvastatinin farmakolojik etkisine bağlı olarak histopatolojik karaciğer değişimleri gözlenmiştir. Bu değişimler, köpeklerle yapılan çalışmalarda safra kesesi üzerine etkilerle birlikte daha az önemli seviyede gözlenmiştir; maymunlarla yapılan çalışmalarda ise gözlenmemiştir. Ayrıca, daha yüksek dozlarda maymunlarda ve köpeklerde testiküler toksisite gözlenmiştir. Üreme üzerine toksisitesi sıçanlarda, 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 (İnek sütü kaynaklı)

Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry II 85G34078 Pink\*

\* içeriği:

- Talk
- Titanyum dioksit (E 171)
- Makrogol/Peg 3350
- Lesitin (soya) (E 322)
- Gün batımı sarısı FCF (E 110)
- Ponceau 4R (E 124)
- İndigo karmin (E 132)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 ve 90 film kaplı tablet, alüminyum/alüminyum blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda 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**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-posta : bilgi@neutec.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

249/87

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi : 12.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**