

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATOPİR® 10 mg/100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Atorvastatin kalsiyum* 10,36 mg

Asetilsalisilik asit 100 mg

* 10 mg Atorvastatin'e eşdeğer.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 123,26 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz renkli toz karışımı ve beyaz renkli enterik kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ATOPİR, atorvastatin ve asetilsalisilik asitin birlikte kullanımının uygun olduğu hastalarda aşağıdaki hastalık ve durumlarda endikedir:

Atorvastatin

Hiperkolesterolemi

Diyete ve farmakolojik olmayan diğer yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda, diyetle ilave olarak, primer hiperkolesterolemi, heterozigot hiperkolesterolemi veya kombine (karma) hiperlipidemili yetişkinlerde yükselmiş total kolesterol(TK), LDL kolesterol, apolipoprotein B (Apo B) ve trigliseridin düşürülmesinde endikedir. HDL kolesterolü yükseltir ve LDL/HDL ve TK/HDL oranlarını düşürür.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili yetişkin hastalarda, diyet ve diğer yöntemlere ilave olarak, bu yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda yükselmiş TK, LDL kolesterol ve Apo B'nin düşürülmesinde endikedir.

Çocuk ve adolesanlar için ürünün 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Kardiyovasküler olaylardan koruma

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

Asetilsalisilik asit

Anti-trombotik olarak;

- Anstabil anjina pektorisinde standart tedavinin bir parçası olarak,
- Akut miyokard infarktüsünde standart tedavinin bir parçası olarak,
- Reinfarktüs profilaksisinde,
- Arteriyel kan damarları ile ilgili operasyon ve diğer girişimleri takiben [Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), koroner arter by-pass grefti (KABG)]
- Riskli hasta gruplarında geçici iskemik ataklar ve serebral infarktüsün önlenmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Atorvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Asetilsalisilik asitin uzun süreli kullanım için genel dozu günde bir kere 75 mg-100 mg'dır.

Hasta Atorvastatin tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyete girmelidir ve bu diyeti Atorvastatin tedavisi sırasında da devam ettirmelidir. Doz aralığı günde bir defa 10 ila 80 mg'dır.

Tedaviye başlangıç ve idame dozları, başlangıç LDL-K değerleri, tedavi amacı ve hastanın tedaviye yanıtı gibi özelliklere göre bireyselleştirilmelidir. Tedavinin başlangıcı ve/veya titrasyonunu takiben lipid seviyeleri 2-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve buna bağlı olarak doz ayarlanmalıdır.

Atorvastatinin maksimum günlük dozu 80 mg'dır. Atorvastatinin plazma maruziyetini arttıran, etkileşime giren ilaçlar alan hastalar için başlangıç dozu günde bir kere 10 mg atorvastatin dozu olmalıdır ve 80 mg'dan daha düşük maksimum dozun düşünülmesi gerekebilir. Bazı durumlarda doz azaltılması veya bunun pratik olarak mümkün olmadığı koşullarda, geçici olarak durdurulması düşünülebilir.

Primer Hiperkolesterolemi ve Kombine Hiperlipidemi

Bu hastaların çoğunda günde bir defa 10 mg atorvastatin tedavisi ile kontrol sağlanabilir. Tedavi başlangıcını takiben 2 hafta içinde belirgin bir tedavi yanıtı gözlenir ve genellikle 4 hafta içinde maksimum tedavi yanıtı alınır. Kronik tedavide yanıt korunarak devam eder.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi

Hastalar günlük 10 mg atorvastatin ile tedaviye başlatılmalıdır. Dozlar bireyselleştirilmeli ve her 4 haftada bir değerlendirilmeli ve gerekli ise doz günde 40 mg'a ayarlanmalıdır. Bundan sonra, ya doz günde maksimum 80 mg'a yükseltilebilir ya da günde bir kez 40 mg atorvastatine bir safra asidi bağlayan reçine takviyesi eklenebilir.

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi

Sadece sınırlı veriler bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.1).

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda atorvastatin dozu günde 10 ila 80 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalarda atorvastatin, diğer lipid-düşürücü tedavilere (LDL aferezi gibi) ek olarak veya diğer tedaviler bulunmadığında kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler olaylardan koruma

Primer koruma çalışmalarında doz 10 mg/gün'dür. Güncel kılavuzlara uygun (LDL-) kolesterol seviyelerini sağlamak için daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

Kardiyovasküler olay riskini azaltma çalışmasında kullanılan asetilsalisilik asit dozu;

- Anstabil anjina pektorisinde standart tedavinin bir parçası olarak günde 1 kez 75-300 mg,
- Akut miyokard infarktüsünde standart tedavinin bir parçası olarak günde 1 kez 75-300 mg,
- Reinfarktüs profilaksisinde günde 1 kez 75-300 mg,
- Arteriyel kan damarları ile ilgili operasyon ve diğer girişimleri takiben [Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), koroner arter by-pass grefti (KABG)] günde 1 kez 75-300 mg,
- Riskli hasta gruplarında geçici iskemik ataklar ve serebral infarktüsün önlenmesinde günde 1 kez 75-300 mg,

Uygulama şekli:

ATOPİR kapsüller bütün olarak tercihen yemeklerden sonra yeterli miktarda sıvı ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ATOPİR'in böbrek yetmezliği olan hastalarda doktor kontrolünde dikkatli kullanılması önerilir.

ATOPİR, şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

ATOPİR, aktif karaciğer hastalığı ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. Çocuk ve adolesanlar için ürünün 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik açısından tavsiye edilen dozlarda, yaşlı hastalar ile genel popülasyon arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

Genel olarak asetilsalisilik asit advers reaksiyonlara daha yatkın olan yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olmayan hastalarda normal yetişkin dozu önerilmekle beraber tedavi düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ATOPİR, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Atorvastatin, asetilsalisilik asit ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda
- Aktif karaciğer hastalığı olan veya devamlı olarak normal üst limiti (NÜS) 3 kat aşan açıklanamayan serum transaminaz yükselmesi olanlarda
- Hepatit C antiviralleri glecaprevir/pibrentasvir ile tedavi edilenlerde
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroid antiinflatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında
- Akut gastrointestinal ülserler
- Kanama diyatezi (hemofili veya diğer hemorajik bozukluklar)
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.2)
- Şiddetli kardiyak yetmezlik
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım (Bkz. Bölüm 4.5)
- Hamile, emziren ve uygun kontraseptif yöntemleri kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda
- 10 yaş altı hastaların tedavisinde atorvastatin endike değildir. Asetilsalisilik asitin 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Atorvastatin

Karaciğer ile ilgili etkiler

Karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlanmadan önce ve başlandıktan sonra düzenli olarak yapılmalıdır. Karaciğer hasarını düşündüren herhangi bir belirti veya semptomu olan hastalar karaciğer fonksiyon testleri yaptırmalıdır. Transaminaz seviyeleri yükselen hastalar anormallikler düzelene kadar takip edilmelidir. Transaminaz seviyelerinde normalin üst sınırının (NÜS) 3 katından daha yüksek bir artışın devam etmesi durumunda ATOPİR dozunun azaltılması veya ATOPİR'in kesilmesi önerilir

Önemli miktarlarda alkol tüketen ve/veya karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda ATOPİR dikkatli kullanılmalıdır.

Kolesterol Seviyelerinin Agresif Olarak Düşürülmesi Yoluyla İnmenin Önlenmesi (SPARCL)

Koroner kalp hastalığı olmayan yakın zamanda inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş hastalarda inme alt tiplerinin post-hoc analizinde, plaseboya kıyasla 80 mg atorvastatin dozuna başlanan hastalarda kanamalı inme insidansı daha yüksek bulunmuştur. Artmış risk özellikle çalışmaya girmeden önce kanamalı inme ya da laküner enfarkt geçirmiş hastalarda dikkat çekmiştir. Daha önce kanamalı inme ya da laküner enfarkt geçiren hastalarda atorvastatin 80 mg için risklerin ve yararların dengesi belirsizdir ve tedavi başlamadan önce olası kanamalı inme riski dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

İskelet kası üzerine etkileri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine benzer şekilde atorvastatin nadir durumlarda iskelet kasını etkileyebilir ve kreatin kinaz (KK) seviyelerinde artış (>NÜS'ün 10 katı), miyoglobinemi ve miyoglobüri ile tanımlanan ve böbrek yetersizliğine yol açabilen yaşamı tehdit etme potansiyeli olan bir durum olan rabdomiyolize ilerleyebilecek kas ağrısına, miyozite ve miyopatiye neden olabilir.

Bazı statinlerle tedavi sırasında ve sonrasında çok seyrek olarak bağışıklık aracılı nekrotizan miyopati (IMNM) bildirilmiştir. IMNM klinik olarak statin tedavisinin kesilmesine karşın devam eden kalıcı proksimal kas güçsüzlüğü, yüksek serum kreatinin seviyeleri, pozitif anti-HMG CoA redüktaz antikoru ve immünosüpresif ajanlarla iyileşme ile tanımlanır.

Rabdomiyoliz riski taşıyan hastalarda tedaviden önce

Atorvastatin, rabdomiyoliz için predispozan faktörleri olan hastalarda, dikkatli reçete edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda statin tedavisinden önce bir KK ölçümü yapılmalıdır:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidi
- Kalıtsal kas hastalıkları ile ilgili kişisel veya ailesel hikaye
- Daha önce statin veya fibrat ile kas toksisitesi hikayesi
- Daha önceden karaciğer hastalığı ve/veya ciddi miktarda alkol tüketimi
- Yaşlılarda (70 yaş üzeri) özellikle predispozan faktörlerin varlığında böyle bir ölçümün gerektiği düşünülmelidir.
- İlaç etkileşimleri (Bkz. Bölüm 4.5) ve genetik alt popülasyonları içeren özel popülasyonlarda (Bkz. Bölüm 5.2), artmış plazma KK düzeyleri görülmüştür.

Bu gibi durumlarda, tedavinin riskleri faydaları ile ilişkilendirilerek düşünülmeli ve klinik monitörizasyon önerilmelidir.

Eğer KK düzeyleri, alt değere göre (5 kat ve fazla) yüksekse, tedavi başlatılmamalıdır.

Kreatin kinaz ölçümü

Kreatin kinaz ağır egzersizi takiben ya da bu yorumlanmasını güçleştireceğinden KK artışının akla yakın, alternatif bir nedeni olması durumunda ölçülmemelidir. Eğer KK seviyeleri başlangıçta anlamlı derecede yüksekse (>NÜS'ün 5 katı) sonuçların doğrulanması için seviyeler 5-7 gün sonra yeniden ölçülmelidir.

Tedavi sırasında

- Hastalardan özellikle halsizlik ya da ateş eşlik ediyorsa kas ağrısını, kramplarını ya da güçsüzlüğünü derhal bildirmeleri istenmelidir.
- Eğer bu semptomlar hasta atorvastatin tedavisi alırken ortaya çıkarsa KK seviyeleri ölçülmelidir. Eğer bu seviyeler anlamlı olarak yüksek bulunursa (>NÜS'ün 5 katı) tedavi kesilmelidir.
- Eğer kas semptomları ağırsa ve her gün rahatsızlığa neden oluyorsa KK seviyelerindeki artış NÜS'ün 5 katından düşük bile olsa tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.
- Eğer semptomlar düzelir ve KK seviyeleri normale dönerse o zaman en düşük dozda ve yakın takiple atorvastatine yeniden başlanması ya da alternatif bir statine başlanması düşünülebilir.
- KK seviyelerinde klinik olarak anlamlı artış (>NÜS'ün 10 katı) olursa ya da rabdomiyoliz şüphesi olursa ya da tanısı konulursa atorvastatin kesilmelidir.

Başka ilaçlarla eş zamanlı tedavi

Atorvastatin, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ya da taşıyıcı proteinler gibi atorvastatinin plazma konsantrasyonunu arttıracak bazı ilaçlarla (örneğin siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir dahil HIV proteaz inhibitörleri vs.) eş zamanlı verildiğinde rabdomiyoliz riski artar. Gemfibrozil ve diğer fibrik asit türevleri, hepatit C (HCV) tedavisinde kullanılan antiviraller (örneğin, boseprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromisin, niyasin, ezetimib ile eş zamanlı kullanımda miyopati riski de artar. Eğer mümkünse bu ilaçlar yerine alternatif tedaviler (etkileşime girmeyen) düşünülmelidir.

Bu ilaçların atorvastatin ile eş zamanlı verilmesinin gerekmesi durumunda eş zamanlı tedavinin yararı ve riski dikkate alınmalıdır. Eğer hastalar atorvastatinin plazma konsantrasyonunun arttıracak ilaçlar alıyorsa atorvastatinin maksimum dozunun düşürülmesi önerilir. Ek olarak güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanılması durumunda bu hastalarda atorvastatinin daha düşük bir dozla başlanması ve uygun klinik takip önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Atorvastatin fusidik asidin sistemik formülasyonları ile birlikte ya da fusidik asit tedavisinden sonra 7 gün boyunca kullanılmamalıdır. Sistemik fusidik asit kullanımının gerekli olduğu hastalarda, fusidik asit tedavisi süresince statin tedavisi durdurulmalıdır. Fusidik asit ve statini kombinasyon halinde alan hastalarda rabdomiyoliz (bazıları ölümcül) vakaları raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.5). Hastalar kas zayıflığı, ağrısı veya hassasiyeti yaşamaları durumunda acil olarak tıbbi

yardımlı almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Statin tedavisine son fusidik asit dozu alındıktan 7 gün sonra tekrar başlanabilir.

Uzatılmış fusidik asit kullanımı gereken ciddi enfeksiyon tedavisi gibi istisnai durumlarda, atorvastatin ve fusidik asit eş zamanlı kullanım gereksinimi vaka bazında değerlendirme yapılarak ve yakın tıbbi gözetim altında değerlendirilmelidir.

Pediyatrik kullanım:

Genel olgunlaşma ve gelişme değerlendirmesine, Tanner Evresi değerlendirmesine ve boy ve kilo ölçümü değerlendirmesine dayanan 3 yıllık bir çalışmada büyüme ve cinsel olgunlaşma üzerinde klinik olarak anlamlı etki gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

İnterstisyel akciğer hastalığı:

Bazı statinlerle özellikle uzun dönem tedavide interstisyel akciğer hastalığının istisnai vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalığın göstergeleri; dispne, nonprodüktif öksürük ve genel sağlık durumunda gerilemeyi içerebilir (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş). Eğer bir hastanın interstisyel akciğer hastalığı geliştirdiğinden şüphelenilirse, statin tedavisi kesilmelidir.

Diabetes Mellitus:

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, atorvastatin ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir.

Bazı kanıtlar statinlerin sınıf olarak kan glukoz seviyesini yükselttiğini ve gelecekte diyabet gelişmesi riski altında olan bazı hastalarda düzenli diyabet tedavisi vermenin uygun olduğu hiperglisemi seviyelerine yol açtığını düşündürmektedir. Bununla birlikte statinlerle vasküler riskteki azalma bu riske ağır basmaktadır bu nedenle statin tedavisini kesmek için bir neden olarak kabul edilmemelidir. Risk altındaki hastalar (açlık kan glukozu 100,9–124,3 mg/dL, vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m², trigeliserid artışı, hipertansiyon) ulusal rehberlere göre gerek klinik olarak gerekse biyokimyasal olarak takip edilmelidir.

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit aşağıdaki durumlarda özel bir dikkat gösterilerek kullanılmalıdır:

- Analjeziklere/antiinflamatuvar ajanlara/antiromatizmallere karşı aşırı duyarlılık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında
- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü ya da gastrointestinal kanama öyküsü varlığında
- Antikoaglanlarla eşzamanlı tedavi söz konusu olduğuunda (Bkz. Bölüm 4.5)
- Renal fonksiyonun ya da kardiyovasküler dolaşımın bozulmuş olduğu hastalarda (örn, renal vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hacim depleasyonu, majör cerrahi, sepsis ya da

majör hemorajik olaylar); keza asetilsalisilik asit, böbrek yetmezliği ve akut renal yetmezlik riskini daha da artırabilir.

- Şiddetli glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemolizi veya hemolitik anemiyi indükleyebilir. Hemoliz riskini artıran faktörler yüksek doz, ateş ve akut enfeksiyonlardır.
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu varlığında.
- İbuprofen ve naproksen gibi bazı NSAİİ'ler ve metamizol, asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini azaltabilir. Asetilsalisilik asit kullanırken metamizol veya NSAİİ almayı planlayan hastalara doktorları ile konuşmaları tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).
- Asetilsalisilik asit bronkospazm gelişimini, astım ataklarını ya da diğer aşırı duyarlık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Risk faktörleri arasında önceden var olan astım, saman nezlesi, nazal polipler ya da kronik solunum yolu hastalıkları yer alır. Aynı durum diğer maddelere karşı alerjik reaksiyon (deri reaksiyonları, kaşıntı, ürtiker gibi) sergileyen hastalar için de geçerlidir.
- Uygulama sonrasında trombosit agregasyonu üzerinde birkaç gün süreyle devam eden inhibitör etkisine bağlı olarak, asetilsalisilik asit, cerrahi müdahaleler (diş çekimi gibi küçük operasyonlar dahil) sırasında ya da sonrasında kanama eğiliminde artışa yol açabilir.
- Düşük dozlarda, asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum, yatkınlığı olan kişilerde gut ataklarını tetikleyebilir.
- Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda ve ergenlerde görülen, ateşli veya ateşsiz seyreden viral enfeksiyonlarda bir doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Bazı viral hastalıklarda, özellikle de influenza A, influenza B ve varisella enfeksiyonlarında, çok seyrek görülen ancak acil tıbbi müdahale gerektiren Reye sendromu riski söz konusudur. Eşzamanlı olarak asetilsalisilik asit kullanıldığında bu risk artabilir; bununla birlikte herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu hastalıklarda gözlenen sürekli kusma Reye sendromunun bir işareti olabilir. Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.
- Kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalıkların tedavisi için uzun süreli asetilsalisilik asit tedavisine başlamadan önce her bir hasta için bireysel yarar risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Yeterli olarak kontrol edilmemiş hipertansiyon hastaları dikkatlice izlenmelidir.

Laktoz uyarısı:

ATOPİR laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 ATOPİR kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nüksler bildirilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Atorvastatin

Atorvastatin alırken eş zamanlı verilen ilaçların etkisi:

Atorvastatin sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ile metabolize olur ve hepatik taşıyıcıların, organik anyon taşıyan polipeptit 1B1 (OATP1B1) ve 1B3 (OATP1B3) taşıyıcısının substratıdır. Atorvastatinin metabolitleri, OATP1B1'in substratlarıdır. Atorvastatin ayrıca, eflüks taşıyıcıları P-glikoprotein'in (P-gp) ve atorvastatinin bağırsak emilimini ve biliyer klirensini sınırlayabilen meme kanseri direnç proteininin (BCRP) substratı olarak da tanımlanır (Bkz. Bölüm 5.2). CYP3A4 ya da taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri olan ilaçlarla eş zamanlı kullanılması atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında ve miyopati riskinde artışa neden olabilir. Ayrıca atorvastatinin fibrik asit türevleri ve ezetimib gibi miyopatiye yol açma potansiyeli olan diğer ilaçlarla kullanılması da riski artırır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin atorvastatinin konsantrasyonlarını belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (Tablo 1 ve aşağıdaki ilgili bilgilere bakınız). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin. siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, voriconazole, itrakonazol, posakonazol, HCV tedavisinde kullanılan bazı antiviraller (örn., elbasvir/grazoprevir) ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir dahil HIV proteaz inhibitörleri vs.) ile eş zamanlı verilmesinden olabildiğince kaçınılmalıdır. Bu ilaçların atorvastatin ile eş zamanlı kullanılmasından kaçınılamayacağı durumlarda atorvastatinin başlangıç ve maksimum dozlarının düşürülmesinin düşünülmesi ve hastanın uygun bir şekilde klinik takibi önerilir (Bkz. Tablo 1).

Orta güçte CYP3A4 inhibitörleri (örneğin eritromisin, diltiazem, verapamil ve flukonazol) atorvastatinin plazma konsantrasyonunu artırabilir (Bkz. Tablo 1). Eritromisin statinlerle birlikte kullanıldığında miyopati riskinde artış gözlenmiştir. Amiodaron ya da verapamilin atorvastatin üzerindeki etkilerinin değerlendirecek etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bu nedenle orta güçte CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanıldığında atorvastatinin daha düşük bir maksimum dozunun düşünülmesi ve hastanın gerektiği şekilde klinik takibi önerilir.

İnhibitörün başlanmasından sonra ya da doz ayarlamasından sonra gerektiği şekilde klinik takip önerilir.

CYP3A4 indükleyiciler

Atorvastatinin CYP3A indükleyicileri (örneğin efavirenz, rifampin, sarı kantaron otu) ile eş zamanlı olarak verilmesi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında değişen oranlarda azalmaya yol açabilir. Rifampinin ikili etkileşim mekanizmasına (CYP3A indüksiyonu ve hepatosite alım taşıyıcısı OATP1B1 inhibisyonu) bağlı olarak rifampin uygulandıktan sonra atorvastatinin

uygulamasının geciktirilmesinin atorvastatinin plazma konsantrasyonunda anlamlı azalmaya yol açması nedeniyle atorvastatinin rifampinle aynı zamanda verilmesi önerilir. Bununla birlikte rifampinin karaciğer hücrelerinde atorvastatin konsantrasyonlarına etkisi bilinmemektedir ve eğer eş zamanlı verilmeleri kaçınılmazsa etkililik açısından hastalar dikkatle takip edilmelidir.

Taşıyıcı inhibitörler

Transport proteinlerinin inhibitörleri (örneğin siklosporin, letermovir), atorvastatinin sistemik maruziyetini artırabilir. Siklosporin ve letermovirin her ikisi de atorvastatinin dispozisyonunda rol oynayan taşıyıcıların (örneğin OATP1B1/1B3, P-gp ve BCRP) inhibitörleri olup, sistemik atorvastatin maruziyetinin artmasına neden olur (bkz. Tablo 1). Karaciğer hücresine alım taşıyıcılarının inhibisyonunun karaciğer hücrelerinde atorvastatin konsantrasyonlarına etkisi bilinmemektedir. Eğer eş zamanlı verilmeleri kaçınılmazsa dozun azaltılması ve etkililik açısından hastaların dikkatle takibi önerilir (Bkz. Tablo 1).

Letermovir ile birlikte siklosporin kullanan hastalarda atorvastatin kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Gemfibrozil / fibrik asit türevleri

Zaman zaman fibratların tek başına kullanımına rabdomiyoliz dahil kasla ilgili olaylar eşlik eder. Fibrik asit türevleri ile atorvastatin eş zamanlı kullanıldığında bu olaylarla ilgili risk artabilir. Eğer eş zamanlı verilmeleri kaçınılmazsa tedavi hedefine ulaşılabilecek en düşük atorvastatin dozu kullanılmalıdır ve hastalar gerektiği şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ezetimib

Ezetimibin tek başına kullanılması rabdomiyolizi içeren kas ile ilgili olaylarla bağlantılıdır. Bu nedenle atorvastatinin ezetimib ile birlikte kullanıldığında bu olayların görülme riski artabilir. Bu hastaların uygun klinik izlenmesi önerilir.

Kolestipol

Kolestipol atorvastatin ile eş zamanlı verildiğinde atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları daha düşük (atorvastatin konsantrasyon oranı 0,74) bulunmuştur. Bununla birlikte her iki ilacın tek başına verilmeleri ile karşılaştırıldığında kolestipol ve atorvastatin birlikte verildiğinde lipid üzerinde etkileri daha büyük olmuştur.

Fusidik asit

Fusidik asidin statinlerle eş zamanlı kullanımında rabdomiyoliz dahil miyopati riski artabilir. Etkileşimin mekanizması (farmakodinamik ve/veya farmakokinetik) henüz bilinmemektedir. Bu kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümcül olaylar dahil) bildirimleri olmuştur.

Eğer sistemik fusidik asit tedavisi gerekliyse, fusidik asit tedavisi boyunca atorvastatin tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kolşisin

Her ne kadar atorvastatin ve kolşisin ile etkileşim çalışmaları yapılmamışsa da kolşisinle eş zamanlı verilen atorvastatin ile miyopati olguları bildirilmiştir ve atorvastatin kolşisin ile birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Eş zamanlı verilen ilaçlar üzerinde atorvastatinin etkisi:

Digoksin

Birden fazla doz digoksin ve 10 mg atorvastatin eş zamanlı verildiğinde dengeli durum digoksin konsantrasyonları hafifçe artar. Digoksin alan hastalar gerektiği şekilde takip edilmelidir.

Oral kontraseptifler

Atorvastatinin bir oral kontraseptif ile eş zamanlı verilmesi noretindron ve etinil östradiolün plazma konsantrasyonlarında artışlar oluşturmuştur.

Varfarin

Varfarin tedavisi alan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada günde 80 mg atorvastatin ile varfarinin eş zamanlı verilmesi dozların verildiği ilk 4 gün içinde protrombin zamanında yaklaşık 1,7 saniyelik küçük bir azalmaya neden olmuş ve atorvastatin tedavisinin başlanmasından sonra 15 gün içinde normale dönmüştür. Her ne kadar yalnızca son derece nadir olarak antikoagülanlarla klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmiş olsa da protrombin zamanında anlamlı bir değişiklik olmadığından emin olmak için kumarin antikoagülanlar kullanan hastalarda protrombin zamanı atorvastatin başlamadan önce ve tedavinin erken dönemlerinde yeterli sıklıkta ölçülmelidir. Dengelenmiş protrombin zamanı belgelendiğinde kumarin antikoagülanlar kullanan hastalarda genel olarak önerildiği şekilde protrombin zamanı takibi yapılabilir. Eğer atorvastatin dozu değiştirilirse ya da kesilirse aynı işlem tekrarlanmalıdır. Antikoagülan almayan hastalarda atorvastatin tedavisi kanamaya ya da protrombin zamanında değişikliklere neden olmaz.

İlaç etkileşimleri:

Tablo 1: Eş zamanlı verilen ilaçların atorvastatinin farmakokinetiğine etkisi

Eş zamanlı verilen ilaç ve doz rejimi	Atorvastatin		
	Doz (mg)	EAA oranı ^{&}	Klinik Öneri [#]
Glecaprevir günde bir kere 400 mg/Pibrentasvir günde bir kere 120 mg, 7 gün	10 mg günde bir kere 7 gün boyunca	8,3	Glecaprevir veya pibrentasvir içeren ürünlerle birlikte uygulama kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Tipranavir günde iki kere 500 mg / Ritonavir günde iki kere 200 mg, 8 gün (14. günden 21. güne)	1. günde 40 mg 20. günde 10 mg	9,4	Atorvastatin ile eş zamanlı verilmesinin gerekmesi durumunda atorvastatinin günlük dozu 10 mg'ı aşmamalıdır. Bu hastaların klinik takibi önerilir.
Telaprevir 750 mg 8 saatte bir, 10 gün	20 mg, tek doz	7,9	
Siklosporin 5,2 mg/kg/gün, sabit doz	10 mg günde bir kere 4 gün boyunca	8,7	
Lopinavir 400 mg günde iki kere / Ritonavir 100 mg günde iki kere, 14 gün	20 mg günde bir kere 4 gün boyunca	5,9	Atorvastatin ile eş zamanlı verilmesinin gerekmesi durumunda, daha düşük atorvastatin idame dozları önerilir. 20 mg'ı aşan atorvastatin dozlarında bu hastaların klinik takibi önerilir.
Klaritromisin 500 mg günde iki kere, 9 gün	80 mg günde bir kere 8 gün boyunca	4,5	
Sakinavir 400 mg günde iki kere / Ritonavir 100 mg (5-7 günden itibaren günde iki kere 300 mg. 8. günde, günde iki kere 400 miligrama çıkartılır), 4.-18. günler arasında, atorvastatin dozundan 30 dakika sonra	40 mg günde bir kere 4 gün boyunca	3,9	Atorvastatin ile eş zamanlı verilmesinin gerekmesi durumunda, daha düşük atorvastatin idame dozları önerilir. 40 mg'ı aşan atorvastatin dozlarında bu hastaların klinik takibi önerilir.
Darunavir 300 mg günde iki kere / Ritonavir günde iki kere 100 mg, 9 gün	10 mg günde bir kere 4 gün boyunca	3,4	
Itrakonazol günde bir kez 200 mg, 4 gün	40 mg tek doz	3,3	

Fosamprenavir 700 mg günde iki kere / Ritonavir günde iki kere 100 mg, 14 gün	10 mg günde bir kere 4 gün boyunca	2,5	
Fosamprenavir günde iki kere 1.400 mg, 14 gün	10 mg günde bir kere 4 gün için	2,3	
Elbasvir günde bir kez 50 mg/ Grazoprevir günde bir kez 200 mg, 13 gün	10 mg tek doz	1,95	Atorvastatin dozu, elbasvir veya grazoprevir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Letemovir 480 mg günde bir kez, 10 gün	20 mg tek doz	3,29	Atorvastatin dozu, letermovir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Nelfinavir günde iki kere 1.250 mg, 14 gün	10 mg günde bir kere 28 gün boyunca	1,74	Özel öneri yoktur.
Greyfurt suyu, günde bir kez 240 mL*	40 mg, tek doz	1,37	Eş zamanlı olarak büyük miktarlarda greyfurt suyu ve atorvastatin alınması önerilmez.
Diltiazem günde bir kez 240 mg, 28 gün	40 mg, tek doz	1,51	Diltiazem başlanmasından ya da doz ayarlamasından sonra bu hastaların gerektiği şekilde takibi önerilir.
Eritromisin günde dört kere 500 mg, 7 gün	10 mg, tek doz	1,33	Daha düşük maksimum doz ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Amlodipin 10 mg, tek doz	80 mg, tek doz	1,18	Özel öneri yoktur.

Simetidine günde 4 kere 300 mg, 2 hafta	10 mg günde bir kere 2 hafta boyunca	1	Özel öneri yoktur.
Kolestipol günde iki kere 10 g, 24 hafta	40 mg günde bir kere 8 hafta boyunca	0,74**	Özel öneri yoktur.
Magnezyum ve alüminyum hidroksit antasid süspansiyonu, günde 4 kere 30 mL, 17 gün	10 mg günde bir kere 15 gün boyunca	0,66	Özel öneri yoktur.
Efavirenz günde bir kere 600 mg, 14 gün	10 mg 3 gün boyunca	0,59	Özel öneri yoktur.
Rifampin günde bir kere 600 mg, 7 gün (birlikte verilir)	40 mg, tek doz	1,12	Eğer eş zamanlı uygulama kaçınılmazsa klinik takip ile birlikte atorvastatin ile rifampinin aynı zamanda verilmesi önerilir.
Rifampin günde bir kere 600 mg, 5 gün (dozlar ayrı ayrı verilir)	40 mg, tek doz	0,2	
Gemfibrozil günde iki kere 600 mg, 7 gün	40 mg, tek doz	1,35	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Fenofibrat günde bir kere 160 mg, 7 gün	40 mg, tek doz	1,03	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Boseprevir günde üç kez 800 mg, 7 gün	40 mg, tek doz	2,3	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir. Boseprevir ile eş zamanlı olarak verildiği sürece günlük doz 20 mg'ı geçmemelidir.

& Tedavilerin oranını temsil eder (eş zamanlı verilen ilaç artı atorvastatin ile tek başına atorvastatin karşılaştırması).

Klinik anlam için Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5.

* CYP3A4'ü baskılayan bir ya da daha fazla bileşen içerir ve CYP3A4 ile metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. CYP3A 240 mL hacminde bir bardak greyfurt suyu içilmesi de aktif ortohidroksi metabolit için Eğri Altındaki Alan'ın (EAA) %20,4 azalmasına neden olur. Büyük miktarlarda greyfurt suyu (5 gün boyunca günde 1,2 litre) atorvastatin EAA'da

2,5 kat artışa ve aktif (atorvastatin ve metabolitler) HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde 1,3 kat artışa neden olur.

** Oran dozdan 8-16 saat sonrası alınan tek bir örneğe dayanır.

Tablo 2: Eş zamanlı verilen ilaçların farmakokinetiğine atorvastatinin etkisi

Atorvastatin ve doz rejimi	Eş zamanlı verilen ilaçlar		
	İlaç/Doz (mg)	EAA oranı ^{&}	Klinik Öneri
80 mg günde bir kere 10 gün boyunca	Digoksin 0,25 mg günde bir kere, 20 gün	1,15	Digoksin alan hastalar gerektiği şekilde takip edilmelidir.
40 günde bir kere 22 gün boyunca	Oral kontraseptif, günde bir kere, 2 ay	1,28	Özel öneri yoktur.
	- noretindron 1 mg -etinil estradiol 35 µg	1,19	
80 mg günde bir kere 15 gün boyunca	* Fenazon, 600 mg tek doz	1,03	Özel öneri yoktur.
10 mg, tek doz	Tipranavir günde iki kere 500 mg /ritonavir günde iki kere 200 mg, 7 gün	1,08	Özel öneri yoktur.
10 mg, günde bir kere 4 gün boyunca	Fosamprenavir günde iki kere 1.400 mg, 14 gün	0,73	Özel öneri yoktur.
10 mg günde bir kere 4 gün boyunca	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir günde iki kere 100 mg, 14 gün	0,99	Özel öneri yoktur.

[&] Tedavilerin oranını temsil eder (eş zamanlı verilen ilaç artı atorvastatin ile tek başına atorvastatin karşılaştırması).

* Eş zamanlı olarak birden fazla atorvastatin ve fenazon dozunun verilmesinin fenazonun klirensi üzerinde etkisi yoktur ya da çok küçüktür.

Tablo 3: Miyopati/Rabdomiyoliz riski ile ilgili ilaç etkileşimleri

Etkileşen ajanlar	Reçeteleme önerisi
Siklosporin, HIV proteaz inhibitörleri (tipranavir ile ritonavir), hepatit C proteaz inhibitörü (telaprevir)	Atorvastatin kullanımından kaçınılmalıdır.
HIV proteaz inhibitörü (lopinavir ile ritonavir)	Dikkatle ve gereken en düşük dozda kullanınız.

Klaritromisin, itrakonazol, HIV proteaz inhibitörleri (sakonavir ile ritonavir*, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonavir)	Günlük 20 mg atorvastatin aşılmamalıdır.
HIV proteaz inhibitörleri (nelfinavir) Hepatit C proteaz inhibitörü (boceprevir)	Günlük 40 mg atorvastatin aşılmamalıdır.
* Dikkatle ve gereken en düşük dozda kullanınız.	

Asetilsalisilik asit

Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar:

15mg/hafta ya da daha yüksek dozlarda kullanılan metotreksat:

Metotreksatın hemotolojik toksisitesinde artış (genel olarak antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler; Bkz. Bölüm 4.3).

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar:

15 mg/hafta'dan daha düşük dozda kullanılan metotreksat:

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler).

Metamizol ve NSAİİ:

İbuprofen ve naproksen gibi metamizol ve bazı NSAİİ'lerin eş zamanlı (aynı gün) kullanımı, asetilsalisilik asit tarafından indüklenen geri dönüşümsüz platelet inhibisyonunu antagone eder. Bu etkileşimlerin klinik ilgisi bilinmemektedir. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda ibuprofen ve naproksen gibi metamizol veya bazı NSAİİ'ler ile tedavi, asetilsalisilik asidin kardiyovasküler koruyucu özelliklerini sınırlayabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar, trombolitikler, antiplatelet ilaçlar (tiklodipin, klopidoğrel gibi)

Kanama zamanı uzayabilir. Asetilsalisilik asitin trombolitiklerden önce alınması kanama riskini arttırabilir. Bundan dolayı, trombolitik tedavi planlanan hastalarda dış veya iç kanama (örn. morarma) belirtilerine dikkat edilmelidir.

Metamizol eş zamanlı alındığında asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltabilir. Bundan dolayı, bu kombinasyon kardiyak koruma için düşük dozda aspirin alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte salisilat kullanımı

Sinerjistik etkiye bağlı olarak ülser ve gastrointestinal kanama riski artabilir.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri (SSRI)

Sinerjik etkiye bağılı olarak ülser ve üst gastrointestinal kanama riskini artırabilir.

Digoksin

Renal atılımındaki azalmaya bağılı olarak, digoksinin plazma konsantrasyonu yükselebilir.

Antidiyabetikler, örn: İnsülin, sülfonilüre

Yüksek asetilsalisilik asit dozları, asetilsalisilik asidin hipoglisemik etkisi ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin plazma proteinine bağlanma yerinden uzaklaştırılması ile hipoglisemik etkiyi artırabilir.

Diüretiklerin asetilsalisilik asit ile kombinasyonu

Renal prostaglandin sentezinin azalmasına bağılı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur.

Addisson hastalığında yerine koyma tedavisi için kullanılan hidrokortizon dışındaki sistemik glukokortikoidler

Kortikosteroid tedavisi sırasında kandaki salisilat düzeyleri azalır ve kortikosteroidler ile salisilatların eliminasyonunun artması nedeniyle kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra salisilat doz aşımı riski ortaya çıkabilir. Gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE) asetilsalisilik asit ile kombinasyonu

Vazodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağılı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur. Ayrıca, antihipertansif etki azalır.

Valproik asit

Valproik asidi proteinlere bağlanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesine yol açabilir.

Alkol

Asetilsalisilik asidin ve alkolün aditif etkisine bağılı olarak gastrointestinal mukoza hasarında artış ve kanama süresinde uzama olabilir.

Karbonik anhidraz enzimleri

Her ne kadar yüksek dozlar için bazı bilgiler spesifik edilmiş olsa da bu etkileşim potansiyel olarak bulunabilir, ancak klinik olarak önemi bulunmamaktadır.

Sülfonpirazon, benzbromaron, probenesid gibi ürikozürükler

Ürikozürük etki azalır (renal tübüler ürik asit eliminasyon çekişmesi).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması mevcut değildir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği ve aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: X'dir.

Bu kategorideki ilaçlar insan ve hayvanlarda kesin fetal risk taşıyan ve asla kullanılmaması gereken ilaçlardır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar (Bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

ATOPIR gebelik döneminde kontrendikedir.

Gebe kadınlarda atorvastatin ile kontrollü klinik çalışma yapılmamıştır. Atorvastatinin gebe kadınlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine intrauterin maruziyetin ardından nadir olarak konjenital anormallikler bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebenin atorvastatin ile tedavisi, kolesterol biyosentezinin bir prekürsörü olan fetal mevalonat düzeylerini düşürebilir. Ateroskleroz kronik bir süreçtir ve lipid düşürücü ilaçların gebelik süresince kesilmesi, primer hiperkolesteroleminin uzun dönem sonuçları üzerinde ancak küçük bir etki gösterecektir.

Asetilsalisilik asit için hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişimi istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar erken gebelik döneminde prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasının düşük ve malformasyon riskini artırabileceğini düşündürür. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır (Eldeki veriler asetilsalisilik asit alımı ile düşük riskini arttığına dair ilişkiyi destekler nitelikte değildir). Asetilsalisilik asit için malformasyona yönelik epidemiyolojik çalışma verileri tutarlı olmamakla birlikte, artan gastroşizis (karın duvarının doğuştan yarık şeklinde açık olması) riski göz ardı edilmemelidir.

14.800 anne ve çocuğunda yapılan prospektif çalışmalarda erken gebelikte (1. ve 4. aylar) kullanımının malformasyon oranında artış ile ilişkisi bulunmamıştır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanıldığında, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramnionun eşlik ettiği renal yetmezliğe kadar varabilen renal fonksiyon bozukluğu

Anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kanama zamanının uzamasına ve düşük dozlarda dahi antiagregan etkiye neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece de geç ya da uzun doğuma neden olabilir.

ATOPİR, gebe kadınlarda, gebe kalmaya çalışan veya gebelik şüphesi bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır. ATOPİR ile tedavi, gebelik süresince veya kadının gebe olmadığı tespit edilinceye kadar durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

ATOPİR laktasyon döneminde kontrendikedir.

Salisilatlar ve metabolitleri düşük miktarlarda anne sütüne geçer. Atorvastatinin insan sütü ile itrahl edilip edilmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, ATOPİR kullanan kadınlar emzirmemelidirler (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Salisilatların çeşitli hayvan türlerinde teratojenik etkileri olduğu bulunmuştur. Prenatal maruziyet sonucunda, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve öğrenme kapasitesinde bozukluklar bildirilmiştir. Atorvastatinin, hayvan çalışmalarında erkek veya dişi üremesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ATOPİR'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Bununla birlikte atorvastatinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. Asetilsalisilik asitin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi gözlemlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Atorvastatin

16.066 hastanın ortalama 53 hafta tedavi edildiği plasebo kontrollü (8.755 atorvastatin ve 7.311 plasebo) klinik çalışma veri tabanında advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranları atorvastatin grubunda %5,2, plasebo grubunda ise %4 olmuştur.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden gelen verilere dayanarak; aşağıdaki liste atorvastatin için yan etki profilini göstermektedir.

Tahmini yan etki sıklıkları şu sıklıklara göre sıralanmıştır:

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi

Yaygın olmayan: Hipoglisemi, kilo artışı, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Kabus görme, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı,

Yaygın olmayan: Sersemlik, parestezi, hipoestezi, tat alma bozuklukları, amnezi

Seyrek: Periferik nöropati

Bilinmiyor: Myastenia gravis

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Görme bozukluğu

Bilinmiyor: Oküler myasteni

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Çok seyrek: İşitme kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Faringolaringeal ağrı, epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, diyare, dispepsi, mide bulantısı, gaza bağlı şişkinlik

Yaygın olmayan: Kusma, pankreatit, abdominal ağrı (üst ve alt), geğirme

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatit

Seyrek: Kolestaz

Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi, deri döküntüsü, kaşıntı

Seyrek: Anjiyonörotik ödem, büllü döküntüler (eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji, ekstremitelerde ağrı, kas krampları, sırt ağrısı, eklemlerin şişmesi

Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü, boyun ağrısı

Seyrek: Miyopati, miyozit, rabdomiyoliz, rüptürün de bazen eşlik ettiği tendinopati kas rüptürü

Çok seyrek: Lupus benzeri sendrom

Bilinmiyor: İmmün aracılı nekrotizan miyopati (Bkz. Bölüm 4.4)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Halsizlik, asteni, göğüs ağrısı, periferik ödem, yorgunluk, ateş

Araştırmalar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, artmış kan kreatin kinaz değerleri

Yaygın olmayan: İdrarda beyaz kan hücreleri pozitifliği

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile olduğu gibi, atorvastatin alan hastalarda artmış serum transaminaz değerleri rapor edilmiştir. Bu değişiklikler genellikle hafif ve geçici olmuştur ve tedaviye müdahale edilmesini gerektirmemiştir. Atorvastatin alan hastaların %0,8'inde serum transaminazlarında klinik olarak önemli artışlar (NÜS'ün 3 katından fazla) gözlenmiştir. Bu artışlar doz ile ilişkilidir ve tüm hastalarda geri dönüşümlü olduğu görülmüştür.

NÜS'ün 3 katından fazla artmış serum kreatin kinaz seviyeleri; klinik çalışmalarda diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile gözlenenlere benzer şekilde atorvastatin alan hastaların %2,5'ünde görülmüştür. NÜS'ün 10 katından fazla değerler atorvastatin ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

10-17 yaş arası atorvastatin ile tedavi edilen pediyatrik hastaların yan etki profili, plasebo ile tedavi edilen hastalara genel olarak benzemektedir. İki grup hastada da görülen en yaygın yan etkiler (nedensellik değerlendirilmesine bakılmaksızın) enfeksiyonlardır. Kapsamlı olgunlaşma ve gelişmenin, Tanner evrelerinin değerlendirildiği; boy ile kilonun ölçüldüğü 3 yıllık çalışmanın verilerine göre büyüme ve cinsel olgunlaşma üzerinde anlamlı klinik etkisinin olmadığı görülmüştür. Atorvastatinin pediyatrik hastalarda güvenlik ve tolerabilite profili erişkin hastalardakine benzerdir.

Klinik güvenlik veritabanı atorvastatin alan 520 pediyatrik hasta için güvenlik verisi içermektedir. Bu hastalardan 7'si 6 yaşından küçük, 121'i 6-9 yaş arasında, 392'si 10-17 yaş arasındaydı. Mevcut verilere göre çocuklarda görülen yan etkilerin sıklığı, tipi ve şiddeti erişkin hastalarda görülenler ile benzerdir.

Aşağıda belirtilen advers olaylar bazı statinlerle bildirilmiştir:

- Uyku bozukluğu, uykusuzluk ve kabus görme dahil
- Hafıza kaybı
- Seksüel fonksiyon bozukluğu
- Depresyon
- Nadir interstisyel akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem tedavide (Bkz. Bölüm 4.4).
- Diyabet: Sıklık, risk faktörlerinin varlığı veya yokluğuna bağlı olacaktır (açlık kan şekeri $\geq 100,9$ mg/dL, VKİ > 30 kg/m², trigliseritlerde artış, hipertansiyon hikayesi)

Asetilsalisilik asit

İstenmeyen etkiler sıklık ve sistem organ sınıfı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

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 hastalıkları

Seyrek/Çok seyrek: Özellikle hipertansiyonu kontrol edilemeyen ve / veya münferit vakalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek, antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda serebral kanama gibi ciddi kanamalar bildirilmiştir.

Şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) eksikliği formları olan hastalarda hemoliz ve hemolitik anemi bildirilmiştir.

Muhtemelen kanama süresinin uzadığı, burun kanaması, dişeti kanaması, kütanöz kanama veya ürogenital kanama gibi kanamalar (Bkz. Bölüm 4.4).

Bu etki, kullanımdan sonra 4 ila 8 gün kadar sürebilir.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Özellikle astım hastalarında cilt, solunum yolları, gastrointestinal kanal ve kardiyovasküler sistemde aşırı duyarlılık reaksiyonları. Semptomlar arasında hipotansiyon, dispne atakları, rinit, geniz tıkanması, anafilaktik şok ve anjiyonörotik ödem bulunabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi

Düşük dozlarda asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum eğilimi olan hastalarda gut ataklarına neden olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, işitme bozukluğu, kulak çınlaması veya zihin karışıklığı aşırı doz belirtileri olabilir (Bkz. Bölüm 4.9).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide yanması, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishal, gastrointestinal kanaldan az miktarda kan kaybı (mikro hemoraj)

Yaygın olmayan: Çok seyrek vakalarda perforasyona yol açabilecek gastrointestinal ülserler, gastrointestinal kanama (uzun süreli asetilsalisilik asit 100 mg kullanımı, gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisine neden olabilir), gastrointestinal enflamasyon.

Bilinmiyor: İntestinal mukozada daha önceden bir hasar varsa, intestinal kavitede, muhtemelen müteakip stenozla birlikte, çoklu membran oluşumu meydana gelebilir.

Dışkıınızın koyu renkli olması (melena) veya kan kusmanız durumunda (her ikisi de ciddi mide kanamasının belirtileridir) derhal doktorunuza bildirmelisiniz.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Yüksek karaciğer değerleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt reaksiyonları (eritema eksudativum multiforme'ye kadar varan çok seyrek vakalar)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği

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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Atorvastatin

Atorvastatinin doz aşımı için spesifik tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımı olduğunda hastalar semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiğinde destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve serum KK seviyeleri izlenmelidir. İlacın plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanması nedeniyle hemodiyalizin atorvastatinin klirensini anlamlı ölçüde arttırması beklenmemektedir.

Asetilsalisilik asit

Salisilat toksisitesi (2 gün süreyle > 100 mg/kg/günlük doz toksisite oluşturabilir) kronik, terapötik olarak kazanılmış intoksikasyondan ve çocukların ilacı kazara yutması ya da rastlantısal intoksikasyonlar da dahil olmak üzere potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek akut intoksikasyonlardan (doz aşımı) kaynaklanabilir.

Belirti ve semptomların özgül olmaması nedeniyle kronik salisilat zehirlenmesi sinsi seyredebilir. Hafif kronik salisilat toksisitesi ya da salisilizm genel olarak yalnızca yüksek dozların tekrarlayan kullanımlarından sonra oluşur. Semptomları; baş dönmesi, vertigo, kulak çınlaması, sağırılık, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyondur; bunlar dozun düşürülmesiyle kontrol edilebilir. Kulak çınlaması, 150 ila 300 mikrogram/mL düzeyindeki plazma konsantrasyonlarında oluşabilir. Daha ciddi advers olaylar 300 mikrogram/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlarda gözlenir.

Akut intoksikasyonun temel özelliği asit-baz dengesinde yaşa ve intoksikasyonun şiddetine göre değişebilecek şiddetli bozulmadır. Çocuklardaki en yaygın görünüm metabolik asidozudur. Zehirlenmenin şiddeti tek başına plazma konsantrasyonlarından kestirilemez. Asetilsalisilik asidin emilimi gastrik boşalmanın azalmasına, midede konkresyon oluşumuna bağlı olarak ya da enterik preparatların alımı sonucu gecikebilir. Asetilsalisilik asit intoksikasyonunun yönetimi, durumun düzeyi, evresi ve klinik semptomları göz önünde bulundurularak ve standart zehirlenme yönetimi tekniklerine uygun olarak belirlenir. Öncelikli olarak yapılması gerekenler ilacın atılımının hızlandırılması ile elektrolit ve asit-baz metabolizmasının düzeltilmesi olmalıdır.

Salisilat zehirlenmesinin karmaşık patofizyolojik etkilerine bağlı olarak belirti ve semptomlar/tetkiklere ilişkin bulgular tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Salisilat zehirlenmesinin karmaşık patofizyolojik etkilerine bağlı olarak belirti ve semptomlar/tetkiklere ilişkin bulgular

Belirti ve semptomlar	Tetkiklere ilişkin bulgular	Terapötik önlemler
HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez
Taşipne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz	Alkalemi, alkalüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Diyaforez		
Bulantı, kusma		
ORTA VE ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez, şiddetli olgularda hemodiyaliz
Kompansatuvar metabolik asidozun eşlik ettiği solunumsal alkaloz	Asidemi, asidüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Hiperpireksi		Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Solunumsal: hiperventilasyon, nonkardiyojenik pulmoner ödemden solunum durması, asfiksiye kadar değişir		
Kardiyovasküler: disaritmiler, hipotansiyondan kardiyovasküler areste kadar değişir	Kan basıncında, EKG’de değişiklikler gibi	
Sıvı ve elektrolit kaybı; dehidratasyon, oligüri ila böbrek yetmezliği	Hipokalemi, hipernatremi, hiponatremi, böbrek fonksiyonunda değişiklikler gibi	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Glukoz metabolizmasında bozulma, ketoz	Hiperglisemi, hipoglisemi (özellikle çocuklarda) Keton düzeylerinde artış	
Kulak çınlaması, sağırılık		
Gastrointestinal kanama		
Hematolojik: trombosit inhibisyonundan koagülopatiyeye kadar değişir	Örnek; PT’de uzama, hipoprotrombinemi	
Nörolojik: letarji, konfüzyondan koma ve nöbetlere uzanan bir aralıkta klinik görünümle seyreden		

toksik ensefalopati ve MSS baskılanması		
---	--	--

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler Sistem, Kombine Lipid Modifiye Edici İlaçların Diğer İlaçlarla Kombinasyonları

ATC Kodu: C10BX08

Atorvastatin

Atorvastatin 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A'nın kolesterol dahil sterollerin bir öncülü olan mevalonata dönüşmesinden sorumlu hız sınırlayıcı bir enzim olan HMG-KoA redüktazın seçici, yarışmacı inhibitörüdür. Karaciğerde trigliseridler ve kolesterol çok düşük dansiteli lipoproteinlerle (VLDL) birleşirler ve periferik dokulara ulaştırmak üzere plazmaya salınırlar. Düşük dansiteli (LDL) VLDL'den oluşur ve öncelikli olarak LDL'ye yüksek afinitesi olan reseptör (LDL reseptörü) aracılığıyla katabolize edilir.

Atorvastatin HMG-KoA redüktazı baskılayarak ve sonuç olarak karaciğerde kolesterol biyosentezini baskılayarak plazma kolesterolünü ve serum lipoprotein konsantrasyonlarını düşürür ve LDL'nin hücre içine alımını ve katabolizmasını arttırmak için hücre yüzeyinde karaciğer LDL reseptörlerinin sayısını arttırır.

Atorvastatin LDL üretimini ve LDL parçacıklarının sayısını azaltır. Atorvastatin LDL reseptör etkinliğinde derin ve uzun süreli bir artışla birlikte dolaşımdaki LDL parçacıklarının kalitesinde yararlı bir değişiklik oluşturur. Atorvastatin genellikle lipid düşürücü ilaçlara yanıt vermeyen homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında LDL-K'nın düşürülmesinde etkilidir.

Bir doz-yanıt çalışmasında atorvastatinin total-K (%30-%46), LDL-K (%41-%61), Apo B (%34-%50), ve trigliserid (%14-%33) konsantrasyonlarını düşürürken HDL-K ve apolipoprotein A1 konsantrasyonlarında değişen artışlar oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında, ailevi olmayan hiperkolesterolemi formlarında ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarında tutarlılık göstermiştir.

Total-K, LDL-K ve Apo B konsantrasyonlarındaki azalmanın kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir.

Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi

Değişik sürelerde, isteğe bağlı birçok merkezli 8 haftalık, açık etiketli bir ilaca erken erişim çalışmasına aralarında 89'unun homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastası olduğu belirlenen 335 hasta kaydedilmiştir. Bu 89 hastada LDL-K'da ortalama yüzde azalma yaklaşık %20 olmuştur. Atorvastatin günde 80 mg'lık dozlara kadar verilmiştir.

Ateroskleroz

Agresif Lipid Düşürücü ile Aterosklerozu Geri Çevirme (REVERSAL) çalışmasında koroner arter hastalığı olan hastalarda atorvastatin ile yoğun lipid düşürücü tedavinin ve pravastatin 40 mg ile standart lipid düşürücü tedavinin koroner ateroskleroz üzerindeki etkileri anjiyografi sırasında intravenöz ultrason (IVUS) ile değerlendirilmiştir. Bu randomize çift kör, çok merkezli, kontrollü klinik çalışmada 502 hastaya başlangıçta ve 18. ayda IVUS yapılmıştır. Atorvastatin grubunda (n=253), aterosklerozda progresyon saptanmamıştır. Atorvastatin grubunda toplam aterom hacminde başlangıca göre medyan yüzde değişikliği (birincil çalışma kriteri) -%0,4 (p=0,98) ve pravastatin grubunda (n=249) +%2,7 (p=0,001) bulunmuştur. Pravastatin ile karşılaştırıldığında atorvastatinin etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,02). Yoğun lipid düşürücü tedavinin kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerindeki etkileri (örneğin revaskülarizasyon gereksinimi, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, koroner nedenli ölüm) bu çalışmada incelenmemiştir.

Atorvastatin grubunda, LDL-K başlangıçtaki 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28) seviyesinden ortalama 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) seviyesine inerken pravastatin grubunda LDL-K başlangıçtaki 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) seviyesinden ortalama 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) seviyesine inmiştir (p<0,0001). Atorvastatin ayrıca ortalama total-K konsantrasyonunda %34,1 (pravastatin:-%18,4, p<0,0001), ortalama TG seviyelerinde %20 (pravastatin:-%6,8, p<0,0009) ve ortalama Apo B konsantrasyonunda %39,1 (pravastatin:-%22,0, p<0,0001) azalma sağlamıştır. Atorvastatin ortalama HDL-K seviyesinde %2,9 artışa yol açmıştır (pravastatin: +%5,6, p=NS). CRP'de ortalama azalma atorvastatin grubunda %36,4 iken pravastatin grubunda %5,2 olmuştur (p<0,0001).

Çalışma sonuçları 80 mg doz gücü ile elde edilmiştir. Bu nedenle, bu sonuçlara dayanarak daha düşük doz güçleri için öngörüle bulunulamamıştır.

Güvenlilik ve tolere edilebilirlik profilleri iki tedavi grubu arasında benzer bulunmuştur.

Yoğun lipid düşürücü tedavinin önemli kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerindeki etkileri bu çalışmada araştırılmamıştır. Bu nedenle kardiyovasküler olayların birincil ve ikincil önlenmesi açısından bu görüntüleme sonuçlarının klinik önemi bilinmemektedir.

Akut koroner sendrom

MIRACL çalışmasında atorvastatin 80 mg akut koroner sendromu (Q dalgasız MI ve dengesiz angina) olan 3.086 hastada (atorvastatin n=1.538; plasebo n=1.548) araştırılmıştır. Tedavi hastaneye yattıktan sonra akut fazda başlatılmış ve 16 haftalık bir dönem boyunca devam ettirilmiştir. Günde 80 mg atorvastatin tedavisi herhangi bir nedenden ölüm, ölümcül olmayan MI, resüsite edilmiş kalp durması ya da hastaneye yatışı gerektiren miyokart iskemisi bulguları olan angina pectoris olarak tanımlanan birleşik birincil sonlanım noktasının gerçekleşmesine kadar geçen zamanı uzatarak riski %16 azaltmıştır (p=0,048). Bu azalma başlıca nedeni miyokart

iskemisi bulguları olan angina pectoris nedeniyle yeniden hastaneye yatışta %26 azalmaya bağlıdır (p=0,018). Diğer ikincil sonlanım noktaları tek başlarına istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamışlardır (genel olarak plasebo: %22,2, atorvastatin: %22,4).

MIRACL çalışmasında atorvastatinin güvenlik profili Bölüm 4.8’de tanımlanan güvenlik profili ile uyumludur.

Kardiyovasküler hastalığın önlenmesi

Atorvastatinin ölümcül ve ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı (KKH) üzerindeki etkisi randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan İngiliz-İskandinav Kalple İlgili Sonuçlar Çalışması Lipid Düşürücü Tedavi Kolu (ASCOT-LLA) çalışmasında araştırılmıştır. Hastalar hipertansif, 40-79 yaş arasında, daha önce miyokart enfarktüsü ya da angina tedavisi öyküsü olmayan ve TK seviyeleri $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL) olan hastalardır. Tüm hastalarda en az 3 önceden tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörü vardır: erkek cinsiyet, yaş ≥ 55 , sigara, diyabet, birinci derece akrabada KKH, TK:HDL-K >6 , periferik damar hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, daha önce serebrovasküler olay, özgün EKG anormallığı, proteinür/albuminüri.

Katılan tüm hastaların ilk kardiyovasküler olay açısından yüksek risk altında olması öngörülmemiştir.

Hastalar antihipertansif tedavi (amlodipin ya da atenolole dayanan ilaç rejimi ile) ve günde 10 mg atorvastatin (n=5.168) ya da plasebo (n=5.137) ile tedavi edilmişlerdir.

Tablo 5: Atorvastatinin mutlak ve göreceli risk azaltıcı etkisi

Olay	Göreceli Riskte Azalma (%)	Olay sayısı (Atorvastatin – Plasebo karşılaştırması)	Mutlak Riskte Azalma ¹ (%)	P değeri
Ölümcül KKH artı ölümcül olmayan MI	%36	100’e karşılık 154	%1,1	0,0005
Toplam kardiyovasküler olay ve revaskülarizasyon işlem	%20	389’a karşılık 483	%1,9	0,0008
Toplam koroner olay	%29	178’e karşılık 247	%1,4	0,0006
¹ 3,3 yıllık bir medyan takip süresince olan ham olay oranlarındaki farka dayanmaktadır. KKH: koroner kalp hastalığı; MI = miyokart enfarktüsü.				

Toplam mortalite ve morbidite anlamlı olarak azalmamıştır (185'e karşılık 212 olay, $p=0,17$ ve 74'e karşılık 82 olay, $p=0,51$). Cinsiyete göre (%81 erkek, %19 kadın) alt grup analizlerinde, atorvastatinin yararlı etkisi erkeklerde görülmüş ancak olasılıkla kadın alt grubunda düşük olay oranına bağlı olarak belirlenememiştir. Genel ve kardiyovasküler mortalite kadın hastalarda sayısal olarak daha yüksektir (38'e karşılık 30 ve 17'e karşılık 12), ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Başlangıçtaki antihipertansif tedaviye göre anlamlı tedavi etkileşimi saptanmıştır. Amlodipinle ile tedavi edilen hastalara atorvastatin verildiğinde birincil sonlanım noktası (ölümcül KKH artı ölümcül olmayan MI) anlamlı olarak azalmış (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$) ancak aynı etki atenolol ile tedavi edilen hastalarda görülmemiştir (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Atorvastatinin ölümcül olan ve olmayan kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi ayrıca 40-75 yaş arasında, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve LDL-K seviyesi $\leq 4,14$ mmol/L (160 mg/dL) ve TG seviyesi $\leq 6,78$ mmol/L (600 mg/dL) olan tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada, Birleşik Atorvastatin Diyabet Çalışmasında (CARDS) değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda aşağıda belirtilen risk faktörlerinden en az biri mevcuttur: hipertansiyon, halen sigara kullanmak, retinopati, mikroalbuminüri ya da makroalbuminüri.

Hastalar 3,9 yıllık bir medyan takip süresince günde 10 mg atorvastatin ($n=1.428$) ya da plasebo ($n=1.410$) ile tedavi edilmiştir.

Atorvastatinin mutlak ve göreceli risk azaltma etkisi tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Atorvastatinin mutlak ve göreceli risk azaltma etkisi

Olay	Göreceli Riskte Azalma (%)	Olay sayısı (Atorvastatin – Plasebo karşılaştırması)	Mutlak Riskte Azalma ¹ (%)	P değeri
Major kardiyovasküler olaylar (ölümcül ve ölümcül olmayan Akut MI, sessiz Akut MI, akut KKH ölümü, stabil olmayan angina, KABG, PTKA revaskülarizasyon, inme)	%37	83'e karşılık 127	%3,2	0,001
MI (ölümcül ve ölümcül olmayan MI, sessiz MI)	%42	38'e karşılık 64	%1,9	0,007

İnmeler (ölümcül ve ölümcül olmayan)	%48	21'e karşılık 39	%1,3	0,0163
¹ 3,9 yıllık bir medyan takip süresince olan ham olay oranlarındaki farka dayanmaktadır KABG = koroner arter bypass grefti; KKH: koroner kalp hastalığı; MI = miyokart enfarktüsü; PTKA = perkütan transluminal koroner anjiyoplasti.				

Tedavi etkisinde hastanın cinsiyetine, yaşına ya da başlangıçtaki LDL-K seviyesine göre bir fark gözlenmemiştir. Mortalite oranı açısından olumlu bir eğilim izlenmiştir (plasebo grubunda 82 ölüm, buna karşılık atorvastatin grubunda 61 ölüm, p=0,0592).

Tekrarlayan inme

Kolesterol Seviyelerinin Agresif Bir Şekilde Düşürülmesi ile İnme Önleme (SPARCL) çalışmasında, günde 80 mg atorvastatin ya da plasebonun inme üzerindeki etkisi önceki altı ay içinde inme ya da GİA geçiren ve KKH öyküsü bulunmayan 4.731 hastada değerlendirilmiştir. Hastaların %60'ı erkektir ve yaşları 21 ile 92 arasında (ortalama yaş 63) değişmekte olup ortalama başlangıç LDL seviyesi 133 mg/dL (3,4 mmol/L) bulunmuştur. Atorvastatin ile tedavi sırasında ortalama LDL-K seviyesi 73 mg/dL (1,9 mmol/L) ve plasebo ile tedavi sırasında 129 mg/dL (3,3 mmol/L) bulunmuştur. Medyan takip 4,9 yıl olmuştur.

Birincil sonlanım noktası olan ölümcül ve ölümcül olmayan inme riskini atorvastatin 80 mg plaseboya göre %15 azaltmıştır (HR 0,85; %95 GA, 0,72-1,00; p=0,05 ya da başlangıç faktörlerine göre ayarlama yaptıktan sonra 0,84; %95 GA 0,71-0,99; p=0,03). Tüm nedenlerden mortalite atorvastatin için %9,1 (216/2365) buna karşılık plasebo için %8,9 (211/2.366) bulunmuştur.

Bir post-hoc analizde atorvastatin 80 mg plasebo ile karşılaştırıldığında iskemik inme sıklığını azaltmış (218/2.365, %9,2'e karşılık 274/2.366, %11,6, p=0,01) ve kanamalı inme sıklığını arttırmıştır (55/2.365, %2,3'e karşılık 33/2.366, %1,4, p=0,02).

- Çalışmaya giren hastalardan daha önce kanamalı inme geçirmiş olanlarda kanamalı inme riski (atorvastatin için 7/45 buna karşılık plasebo için 2/48; HR 4,06; %95 GA, 0,84-19,57) ve iskemik inme riski gruplar arasında benzer bulunmuştur (atorvastatin için 3/45 buna karşılık plasebo için 2/48; HR 1,64; %95 GA, 0,27-9,82).
- Çalışmaya giren hastalardan daha önce laküner enfarkt geçirmiş olanlarda kanamalı inme riski artmış (atorvastatin için 20/708 buna karşılık plasebo için 4/701; HR 4,99; %95 GA, 1,71-14,61), ancak bu hastalarda iskemik inme riski de azalmıştır (atorvastatin için 79/708 buna karşılık plasebo için 102/701; HR 0,76; %95 GA, 0,57-1,02). Daha önce laküner enfarkt geçirmiş ve günde 80 mg atorvastatin kullanan hastalarda net inme riskinin artmış olması olasıdır.

Daha önce kanamalı inme geçirmiş hasta alt grubunda tüm nedenlerden mortalite atorvastatin için %15,6 (7/45) iken plasebo için %10,4 (5/48) bulunmuştur. Daha önce laküner enfarkt geçirmiş hasta alt grubunda tüm nedenlerden mortalite atorvastatin için %10,9 (77/708) iken plasebo için %9,1 (64/701) bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

6-17 Yaş Arası Pediyatrik Hastalarda Heterozigot Ailevi Hiperkolesterolemi

Genetik olarak doğrulanmış heterozigot ailevi hiperkolesterolemisi olan ve başlangıç LDL-K seviyesi ≥ 4 mmol/L olan çocuk ve adolesanlarda atorvastatin farmakokinetiğini, farmakodinamiğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için 8 haftalık, açık etiketli bir çalışma yapılmıştır. 6-17 yaş arasında toplam 39 çocuk ve adolesan kaydedilmiştir. Kohort A'ya 6-12 yaş arası, Tanner Evre 1 olan 15 çocuk alınırken Kohort B'ye 10-17 yaş arası ve Tanner Evre ≥ 2 olan 24 çocuk alınmıştır.

Atorvastatinin başlangıç dozu Kohort A'da günde 5 mg çiğneme tableti ve Kohort B'de günde 10 mg tablet formülasyondur. Eğer hasta 4. haftada hedef LDL-K konsantrasyonu olan $< 3,35$ mmol/L seviyesine ulaşmamışsa ve atorvastatin iyi tolere edilmişse atorvastatin dozunun iki katına çıkartılmasına izin verilmiştir.

Ortalama LDL-K, TK, VLDL-K ve Apo B değerleri tüm hastalarda 2 haftada düşmüştür. Dozun iki katına çıkartıldığı hastalarda dozun artırılmasından sonra ilk değerlendirmede, ikinci hafta gibi erken bir dönemde ek azalmalar gözlenmiştir. Lipid parametrelerinde ortalama yüzde değişiklik hastanın başlangıç dozunda kalmış olmalarına ya da başlangıç dozunun iki katına çıkartılmış olmasına bakmaksızın her iki kohort için de aynı olmuştur. 8. haftada LDL-K'de ve TK'de başlangıca göre ortalama değişiklik tüm maruz kalan seviyeler için sırasıyla yaklaşık %40 ve %30 olarak bulunmuştur.

İkinci bir açık etiketli tek kollu çalışmada heterozigot ailevi hiperkolesterolemi (HeFH) olan 5-15 yaş arası 271 kız ve erkek çocuk kaydedilmiş ve üç yıla kadar atorvastatin ile tedavi edilmiştir. Çalışmaya kayıt olmak için doğrulanmış HeFH ve başlangıç LDL-K seviyesinin ≥ 4 mmol/L (yaklaşık 152 mg/dL) olması gerekmiştir. Çalışmaya Tanner 1 gelişme evresinde 139 çocuk alınmıştır (genellikle 6-10 yaş arasında). Atorvastatin dozu (günde bir kez) 10 yaşından küçük çocuklarda 5 mg (çiğneme tableti) ile başlanmıştır. 10 yaş ve üstü çocuklar atorvastatine 10 mg dozunda başlamıştır (günde bir kez). Tüm çocuklarda hedef $< 3,35$ mmol/L LDL-K seviyesine ulaşmak için daha yüksek dozlara titrasyona izin verilmiştir. 6-9 yaş arasındaki çocuklar için ortalama ağırlıklı doz 19,6 mg ve 10 yaş ve üzeri çocuklar için ortalama ağırlıklı doz 23,9 mg olmuştur.

Ortalama (+/- SS) başlangıç LDL-K değeri 6,12 (1,26) mmol/L olup bu da yaklaşık 233 (48) mg/dL denk düşmektedir. Nihai sonuçlar için aşağıda Tablo 3'e bakınız.

3 yıllık çalışma boyunca atorvastatin tedavisi alan pediatrik ve adolesan HeFH hastalarında veriler büyüme ve gelişme üzerinde ilaç etkisi olmamasıyla uyumlu olmuştur (yani boy, kilo, Tanner evresi, Araştırmacının Genel Olgunlaşma ve Gelişme Değerlendirmesi). Yaşa göre, cinsiyete göre ve vizite göre boyda, ağırlıkta ve VKİ’de dikkati çeken, araştırmacının değerlendirdiği ilaç etkisi olmamıştır.

Tablo 7: Heterozigot Familial Hiperkolesterolemisi olan Adolesan Erkek ve Kız Çocuklarda Atorvastatinin Lipit Düşürücü Etkisi

Heterozigot Familial Hiperkolesterolemisi olan Adolesan Erkek ve Kız Çocuklarda						
Atorvastatinin Lipit Düşürücü Etkisi (mmol/L)						
Zaman	N	TK (SS)	LDL-K (SS)	HDL-K (SS)	TG (SS)	Apo B (SS)#
Başlangıç değeri	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
30. Ay	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
36. Ay/TS	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,2)***
TK= total kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG = trigliserit; Apo B = apolipoprotein B; TS= Tedavinin sonu						
“36. Ay/TS” 36 aydan önce katılımı sonlanan hastaların yanı sıra 36 aylık katılımı tamamlayan hastaların son vizit verilerini içermektedir;						
* 30. Ay parametresi için N değeri 207’dir;						
** Başlangıç değeri parametresi için N değeri 270’dir;						
*** 36. Ay/ET parametresi için N değeri 243’tür;						
# Apo B için g/L’dir.						

Heterozigot Ailevi Hiperkolesterolemisi olan 10-17 Yaş Arası Pediatrik Hastalar

Bir açık etiketli fazın takip ettiği çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada heterozigot ailevi hiperkolesterolemisi olan 10-17 yaş arası (ortalama yaş 14,1) 187 erkek ve menarş sonrası kız çocuk 26 hafta boyunca atorvastatin (n=140) ya da plasebo (n=47) almaya randomize edilmiştir, ardından hepsi 26 hafta boyunca atorvastatin almıştır. Atorvastatinin dozajı (günde bir kez) ilk 4 hafta için 10 mg olup eğer LDL-K seviyesi >3,36 mmol/L ise 20 mg’a yukarı titre edilmiştir. Atorvastatin 26 haftalık çift kör faz boyunca total-K, LDL-K, trigliserid ve Apo B seviyelerini anlamlı derecede düşürmüştür. 26 haftalık çift kör faz boyunca atorvastatin grubunda ortalama ulaşılan LDL-K değeri 3,38 mmol/L (aralık: 1,81-6,26 mmol/L) iken buna karşın plasebo grubunda 5,91 mmol/L (aralık: 3,93-9,96 mmol/L) bulunmuştur.

Hiperkolesterolemisi olan 10-18 yaş arası hastalarda atorvastatin ile kolestipolün karşılaştırıldığı ek bir pediatrik çalışma atorvastatinin (N=25) kolestipol (N=31) ile karşılaştırıldığında 26. Haftada LDL-K seviyesinde anlamlı azalma sağladığını göstermiştir (p<0,05).

Ağır hiperkolesterolemisi olan hastalarda (homozigot hiperkolesterolemi dahil) yapılan bir ilaca erken ulaşım çalışmasına 46 pediyatrik hasta alınmış ve atorvastatin yanıtı göre titre edilerek tedavi edilmiştir (bazı hastalar günde 80 mg atorvastatin almıştır). Çalışma 3 yıl sürmüştür, LDL-K %36 düşürülmüştür.

Çocukluk çağında atorvastatin tedavisinin morbiditenin ve mortalitenin azaltılmasında uzun süreli etkililiği belirlenmemiştir.

Avrupa İlaç Ajansı heterozigot hiperkolesteroleminin tedavisinde 0-6> yaş arasındaki çocuklarda ve homozigot ailevi hiperkolesteroleminin, kombine (mikst) hiperkolesteroleminin, primer hiperkolesteroleminin ve kardiyovasküler olayların önlenmesinde 0-18> yaş arasındaki çocuklarda atorvastatin ile yapılan çalışma sonuçlarının teslim edilmesi zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asit, trombositlerde tromboksan A2 sentezini engelleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Etki mekanizması, siklooksijenaz-1 ve 2 (COX-1 ve 2) geri döndürülemez şekilde inhibisyonuna dayanır. Trombositlerin bu enzimi yeniden sentezlemesi mümkün olmadığından, bu inhibe edici etki özellikle trombositlerde belirgindir. Asetilsalisilik asidin, trombositler üzerinde ayrıca diğer inhibe edici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, çeşitli vasküler endikasyonlarda kullanılır.

Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile asidik, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar grubuna aittir. Daha yüksek oral dozlar, ağrıyı dindirmek ve soğuk algınlıkları veya grip gibi hafif ateşli durumlarda, ateşin düşürülmesi ve eklem ve kas ağrılarının dindirilmesi ve akut veya romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda kullanılır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Atorvastatin

Atorvastatin oral uygulamadan sonra hızla absorbe olur; maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saat arasında görülür. Emilimin derecesi ve plazma atorvastatin konsantrasyonları, atorvastatin dozuyla orantılı olarak artar. Atorvastatin tabletleri solüsyonlarla kıyaslandığında %95-%99 biyoyararlanıma sahiptir. Atorvastatinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %12'dir ve HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin sistemik yararlanımı yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlılık gastrointestinal mukozadaki pre-sistemik klirens ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlıdır.

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asit oral uygulama sonrası, gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir. Asetilsalisilik asit emilim sırasında ve sonrasında ana metaboliti olan salisilik aside dönüşür.

ATOPIR kapsüllerin aside dayanıklı formülasyonları nedeniyle, etkin madde mide yerine bağırsağın alkali ortamında salıverilir. Bu sebeple, asetilsalisilik asidin Cmaks değerine enterik (gastro resistant) tabletlerin alınmasının ardından 2-7 saat içinde ulaşılır, yani çabuk salımlı tabletlere göre daha geç olur.

Eş zamanlı yemek sindirimi asetilsalisilik asidin gecikmeli ancak tam emilimine yol açar, bu da yemeklerle birlikte alımın, emilim miktarından ziyade emilin hızını değiştirdiğini gösterir. Bununla birlikte, asetilsalisilik asidin total plazma maruziyeti ile trombosit agregasyonu üzerindeki engelleyici etkisi arasındaki mekanik ilişki dolayısıyla, ATOPIR emilimindeki gecikme uygun trombosit agregasyonu inhibisyonu sağlamak üzere düşük dozda asetilsalisilik asit ile yapılan kronik tedavi için uygun kabul edilmez. ATOPIR kapsüller bütün olarak tercihen yemeklerden sonra yeterli miktarda sıvı ile yutulmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Atorvastatin

Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 litredir. Atorvastatin plazma proteinlerine \geq %98 oranında bağlanır.

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asit ve salisilik asit, plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır ve hızla vücuda dağılır.

İnsan plazmasındaki protein bağlanması, konsantrasyona bağlıdır; %49 ile %70 üzeri aralığındaki değerler (asetilsalisilik asit) ve %66 ile %98 aralığındaki değerler (salisilik asit) bildirilmiştir.

Asetilsalisilik asit tüketiminden sonra, serebrospinal sıvıda ve sinoviyal sıvıda salisilik asit tespit edilmiştir.

Salisilik asit anne sütüne geçer ve plasenta bariyerini geçer.

Biyotransformasyon:

Atorvastatin

Atorvastatin büyük oranda sitokrom P450 3A4 enzimi ile orto- ve parahidroksilat türevlerine ve çeşitli beta oksidasyon ürünlerine metabolize olur. Diğer yollar dışında bu ürünler de glukuronidasyon yoluyla metabolize edilirler. *In vitro* olarak HMG-KoA redüktazın orto- ve parahidroksilat metabolitleri yoluyla inhibisyonu atorvastatininkine denktir. HMG-KoA redüktaz için sirküle eden inhibitör aktivitenin yaklaşık %70'i aktif metabolitlere bağlıdır.

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asit, emilim sırasında ve sonrasında, ana etkin metaboliti olan salisilik aside dönüşür.

Ana ilaç asetilsalisilik asit, emilim sırasında ve sonrasında, ana metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Asetisalisilik asidin asetil grubu, intestinal mukozadan geçerken bile hidrolitik olarak ayrışmaya başlar ama bu işlem esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Ana metabolit olan salisilik asit, ağırlıklı olarak hepatik metabolizma tarafından elimine edilir. Metabolitleri, salisilurik asit, salisilik fenolik glukuronid, salisilasil glukuronid, gentisik asit ve gentisurik asittir.

Eliminasyon:

Atorvastatin

Atorvastatin primer olarak karaciğerde ve karaciğer dışında metabolize edildikten sonra safra ile atılır. Bununla birlikte atorvastatinin yeniden enterohepatik sirkülasyona girişi önemsiz boyutta görünmektedir. İnsanda atorvastatinin ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 14 saattir. Aktif metabolitlerin katkısına bağlı olarak HMG-KoA redüktazın inhibitör etkinliğinin yarı ömrü yaklaşık 20-30 saattir.

Atorvastatin, hepatik taşıyıcıların, organik anyon taşıyan polipeptit 1B1 (OATP1B1) ve 1B3 (OATP1B3) taşıyıcısının substratıdır. Atorvastatinin metabolitleri, OATP1B1'in substratlarıdır. Atorvastatin ayrıca, dışa atım taşıyıcı P-glikoprotein'in (P-gp) ve atorvastatinin bağırsak emilimini ve biliyer klirensini sınırlayabilen meme kanseri direnç proteininin (BCRP) substratı olarak da tanımlanır (Bkz. Bölüm 5.2).

Asetilsalisilik Asit

Salisilik asidin metabolizması karaciğer enzimi kapasitesi ile sınırlı olduğundan eliminasyon kinetiği doza bağlıdır. Eliminasyon yarı ömrü, bu nedenle, düşük dozlar sonrasında 2–3 saat arasında değişir ve yüksek dozlar sonrasında yaklaşık 15 saate çıkar.

Salisilik asit ve metabolitleri, esas olarak böbrek yoluyla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Atorvastatin

Veri mevcut değildir.

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asit kinetiği ilk geçiş sürecini takip eder. Bu sebeple, terapötik dozlarda farmakokinetiği doğrusaldır. Asetilsalisilik asidin mevcut farmakokinetik verileri 100 mg ila 500 mg doz aralığında, doz oransallığı açısından klinik bir anlamlı sapma göstermez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit (600 mg) ve metabolitlerinin dispozisyonuna yaşın etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yaşın asetilsalisilik asitin dağılım hacmi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Atorvastatin

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları genç erişkinlere göre daha yüksekken lipid etkileri daha genç hasta popülasyonunda gözlenenle benzerdir.

Çocuklar: Açık etiketli, 8 haftalık bir çalışmada, Heterozigot familyal hiperkolesterolemisi olan 6-17 yaş arası Tanner Evre 1 (n=15) ile Tanner Evre 2 ve sonrası (n=24); LDL-K başlangıç değer i ≥ 4 mmol/L olan pediyatrik hastalar sırasıyla atorvastatin 5 ya da 10 mg çığneme tableti veya 10 ya da 20 mg film kaplı tablet verilerek tedavi edilmiştir. Atorvastatin popülasyonunun farmakokinetik modelinde tek önemli eşdeğişken vücut ağırlığıdır. Vücut ağırlığına göre allometrik olarak hesaplandığında, pediyatrik hastaların belirgin oral klirensinin erişkinlerle benzer olduğu grlmştir. Atorvastatin ve o-hidroksiatorvastatine maruz kalma aralığında LDL-K ve toplam kolesterol miktarlarında sabit düşüş gözlenmiştir.

Cinsiyet

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisik asit (600 mg) ve metabolitlerinin dispozisyonuna cinsiyetin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, cinsiyetin asetilsalisik asitin dağılım hacmi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Atorvastatin

Kadınlardaki atorvastatin plazma konsantrasyonları erkeklerden daha farklıdır (yaklaşık olarak C_{maks} %20 daha yüksek, EAA %10 daha az). Fakat kadınlar ve erkekler arasında lipid düşürücü etkileri yönünden klinik olarak anlamlı hiçbir fark olmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Asetilsalisilik Asit

Ağır böbrek yetmezliği olan kişilerde asetilsalisilik asit kullanımından kaçınılmalıdır (glomler filtrasyon oranı 10mL/dak'dan azdır). Toplam plazma konsantrasyonları ve salisilik asidin serbest (bağlanmamış) fraksiyonunda artış bildirilmiştir.

Atorvastatin

Böbrek hastalıklarının atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları ya da lipid etkileri üzerinde etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği

Asetilsalisilik Asit

Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda asetilsalisilik asit kullanımından kaçınılmalıdır. Salisilik asidin serbest fraksiyonunda artış bildirilmiştir.

Atorvastatin

Kronik alkolik karaciğer hastalığı (Child-Pugh B) olanlarda atorvastatin plazma konsantrasyonu belirgin olarak artar (C_{maks} 'da yaklaşık olarak 16 kat ve EAA'da 11 kat) (Bkz. Bölüm 4.3).

SLOC1B1 polimorfizmi

Atorvastatin

Atorvastatin dahil tüm HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin hepatik alımı; OATP1B1 taşıyıcısı ile gerçekleşmektedir. SLOC1B1 polimorfizmi olan hastalarda atorvastatinden etkilenme riskinde artış vardır. Bu durum artmış rabdomiyoliz riskine yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4). OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) gen kodlamasında polimorfizm; bu genotip varyantı bulunmayan bireylere (c.521TT) göre 2,4 kat daha yüksek bir atorvastatin miktarı (EAA) ile bağlantılıdır. Bu hastalarda atorvastatinin genetik olarak bozulmuş bir hepatik alımı da olasıdır. Etkinlik için olası sonuçlar bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Atorvastatin

Bir dizi testte (4 *in vitro* ve 1 *in vivo*) atorvastatinin mutajenik ve klastojenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir. Atorvastatin sıçanlarda karsinojenik bulunmamıştır ancak farede yüksek dozlarda (insanda önerilen en yüksek dozla erişilen EAA₀₋₂₄ değerinin 6-11 katı ile sonlanan) erkeklerde hepatoselüler adenomlar ve dişilerde hepatoselüler karsinomlar gözlenmiştir.

HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin embriyo ve fetüsün gelişimini etkileyebileceğine dair deneysel hayvan çalışmalarından gelen kanıtlar bulunmaktadır. Sıçan, tavşan ve köpeklerde atorvastatinin fertilité üzerine etkisi olmamıştır ve teratojenik değildir. Ancak maternal açıdan toksik dozlarda sıçan ve tavşanlarda fetal toksisite gözlenmiştir. Annelerin yüksek doz atorvastatine maruz kalması sırasında; sıçan yavrularının gelişimi gecikmiş ve doğum sonrası sağkalım düşmüştür. Sıçanlarda; plasental transfere dair kanıt bulunmaktadır. Sıçanlarda, atorvastatinin plazma konsantrasyonları süttekinde benzerdir. Atorvastatin veya metabolitlerinin insan sütüne atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asidin klinik öncesi güvenlik profili iyi belgelenmiştir.

Hayvan çalışmalarında salisilatlar böbrek hasarına ve gastrointestinal ülserlere yol açmıştır.

Asetilsalisilik asit, mutajenik potansiyeline bağlı olarak, *in vitro* ve *in vivo* olarak mutajenisite yönünden ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Genel bulgular, mutajenik etkiye ilişkin herhangi bir kanıt ortaya çıkarmamıştır. Aynı durum karsinogenisite çalışmalarını açısından da geçerlidir.

Salisilatlar, hayvan çalışmalarındaki birkaç hayvan numunesinde, teratojenik etkiler göstermiştir. Doğum öncesi maruz kalma sonrasında, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve yavrularda öğrenme yeteneği bozukluğu tanımlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksi propil selüloz

Ac-di-sol

Aerosil 200

Stearik Asit

Hipromelloz E15

Hipromelloz ftalat (HP55s)

Trietilsitrat

Talk

Titanyum dioksit (E 171)

Karmelloz sodyum

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Kalsiyum karbonat

Dodesil sülfat

Magnezyum stearat

Kapsül içeriği;

- İndigotine FD&C Blue 2 (E 132)

- Erythrosin FD&C Red 3 (E 127)

- Jelatin (sığır jelatini)

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

ATOPİR, 30 ve 90 kapsül Alü/Alü blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne 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-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

245/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 27.05.2020

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ