

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AROTİN 2,5/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

S-amlodipin bezilat 3,47 mg (2,5 mg S-amlodipine eşdeğer)

Atorvastatin kalsiyum 10,36 mg (10 mg atorvastatine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat DC (inek sütü kaynaklı) 246,17 mg

Lesitin (soya) (E 322) 0,21 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Sarı, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

AROTİN mevcut tedavi kılavuzlarına göre eş zamanlı olarak üç kardiyovasküler risk faktörü bulunan, kolesterol seviyeleri normal ila hafifçe artmış olan, amlodipin ile düşük doz atorvastatinin kombine kullanımının uygun olduğu düşünülen klinik olarak belirgin koroner kalp hastalığı olmayan hipertansif hastalarda kardiyovasküler olayların önlenmesinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

AROTİN, diyet ve farmakolojik olmayan diğer önlemlere verilen yanıtın yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

AROTİN oral kullanıma yöneliktir. Normal başlangıç dozu günde bir kez 2,5 mg/10 mg'dir.

Bir hastanın daha sıkı kan basıncı kontrolüne ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi durumunda, günde bir kez 5 mg/10 mg uygulanabilir.

AROTİN, tek başına veya anti-hipertansif ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir, ancak başka bir kalsiyum kanal blokeriyle veya başka bir statinle birlikte alınmamalıdır.

Uygulama şekli

Ağızdan kullanım içindir.

AROTİN, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olarak, tek doz halinde uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

AROTİN için: Böbrek hastalığının ne S-amlodipin veya atorvastatinin plazma konsantrasyonu ne de atorvastatinin LDL-K'yı düşürmesi üzerinde etkisi yoktur, bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

S-amlodipin için: S-amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. S-amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, renal bozukluğun derecesi ile ilişkili değildir. S-amlodipin diyaliz edilemez.

Atorvastatin için: Böbrek hastalığının, atorvastatinin LDL-K düşürücü etkisi ve plazma kan konsantrasyonlarına tesiri yoktur. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

AROTİN karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda AROTİN'in etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu popülasyonlarda AROTİN kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez. (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer tıbbi bileşiklerle kombinasyon halinde kullanım

Siklosporin ile birlikte uygulanması durumunda, atorvastatin dozu 10mg'ı geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Atorvastatin ile birlikte hepatit C antiviral ajanları elbasvir/grazoprevir ya da sitomegalovirüs enfeksiyonu profilaksisi için letermovir alan hastalarda atorvastatin dozu 20 mg/gün'ü geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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

4.3. Kontrendikasyonlar

AROTİN, aşağıdaki özellikleri gösteren hastalarda kontrendikedir;

- Dihidropiridinlere (S-amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeridir), etkin madde S-amlodipin ve atorvastatine veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminazlarda normal üst limitin 3 kat üzerinde açıklanamayan sürekli yükselmeler,
- Gebelik, emzirme ve doğurganlık çağında olup da kontraseptif metot kullanmayanlar (bkz. bölüm 4.6);
- İtrakonazol, ketakonazol ve telitromisin ile kombinasyon halinde (bkz. Bölüm 4.5),
- Ciddi hipotansiyon,
- Kardiyojenik şoku da içeren şok durumları,
- Sol ventrikülün dışarı akış kanalının tıkanması (örn. yüksek dereceli aortik stenoz),
- Miyokard enfarktüsü (MI) sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği
- Hepatit C antiviralleri glecaprevir/pibrentasvir ile tedavi

Lesitin (soya) uyarısı:

AROTİN soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İskelet kasına etkileri

Atorvastatin, diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleriyle olduğu gibi iskelet kasını etkileyerek, miyalji, miyozit ve miyopatiye neden olabilir. Bu durumlar nadiren ölümcül olabilen ve böbrek yetmezliğine neden olabilen kreatin kinaz (CK) seviyelerinde belirgin artış (Normal Üst Limit (NÜL)'nin 10 katından fazla), miyoglobini ve miyoglobini ile karakterize olan rabdomiyoliz progresyon gösterebilir.

Statin tedavisi uygulanan asemptomatik hastalarda, CK seviyelerinin veya diğer kas enzimlerinin düzenli kontrolü önerilmemektedir. Rabdomiyoliz için zemin hazırlayan faktörleri bulunan hastalarda ve kas semptomları olan hastalarda, bir statin ile tedavi uygulanırken CK izleminin yapılması önerilir (aşağıya bakınız).

Bazı statinlerle tedavi sırasında veya sonrasında nadiren immün aracılı nekrotizan miyopati (IMNM) bildirilmiştir. INMN, statin tedavisinin kesilmesine rağmen gözlenen inatçı proksimal kas güçsüzlüğü, artmış serum kreatin kinaz seviyeleri, pozitif anti-HMG KoA redüktaz antikoru ve immünosupresif ajanlarla iyileşme ile karakterizedir.

Tedavi öncesi

AROTİN, rabdomiyoliz için zemin hazırlayan faktörleri bulunan hastalara reçetelenirken dikkatli olunmalıdır. Aşağıdaki durumlarda statin tedavisine başlanmadan önce CK değeri ölçülmelidir:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Bireysel veya ailesel kalıtsal kas bozukluğu hikayesi
- Bir fibrat veya statin ile geçmiş kas toksisitesi hikayesi
- Karaciğer hastalığı hikayesi ve/veya yüksek miktarda alkol alımı
- Yaşlılarda (>70 yaş), rabdomiyoliz için zemin hazırlayan faktörlerin bulunmasına göre böyle bir ölçümün gerekliliği değerlendirilmelidir.
- Etkileşimler (bkz. Bölüm 4.5) ve genetik alt popülasyonları da içeren özel popülasyonlar (bkz. Bölüm 5.2) gibi plazma seviyelerinde bir artışın oluşabileceği durumlar

Bu durumlarda, tedavi riski olası yarara bağılı olarak düşünölmelidir ve klinik gözlem tavsiye edilir. Eğer taban CK değeri belirgin olarak yüksekse (NÜL'ün 5 katından fazla), tedaviye başlanmamalıdır.

Kreatin kinaz ölçümü

CK, yorucu egzersiz sonrası veya CK artışının herhangi bir olası alternatif nedeni bulunduğunda değeri yorumlamada güçlük yaratacağından ölçölmemelidir. Eğer başlangıç CK değeri belirgin olarak artmışsa (NÜL'ün 5 katından fazla), sonuçları teyit etmek için 5 ila 7 gün içinde değeri sistematik olarak yeniden ölçölmemelidir.

Tedavi süresince

- Hastalardan, açıklanamayan kas ağrısı, kas krampı veya güçsüzlüğü özellikle malazi ve ateş ile seyrederse acilen bildirmeleri istenmelidir.
- Bu semptomlar hasta tedaviye devam ederken oluşursa CK seviyeleri ölçölmemelidir. Eğer bu değeri belirgin olarak yüksekse (NÜL'ün 5 katından fazla) tedavi durdurulmalıdır.
- CK değeri $\leq 5 \times \text{NÜL}$ 'e yükselmiş olsa bile, eğer kas semptomları şiddetli ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa, tedavinin kesilmesi düşünölmelidir.
- Eğer semptomlar geçerse ve CK değeri normale dönerse, en düşük dozda ve yakın takip ile AROTİN tedavisine yeniden başlanabilir.
- CK değeri klinik açıdan belirgin seviyede artış meydana gelirse (NÜL'ün 10 katından fazla) veya rabdomiyoliz tespit edilirse veya şüphelenilirse AROTİN tedavisine devam edilmemelidir.

Amlodipinin laboratuvar parametreleri üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

Tedaviye başlamadan önce, sonrasında düzenli olarak ve karaciğer hasarını düşöndüren herhangi bir belirti ve semptomun geliştiğı hastalarda karaciğer testleri gerçekleştirilmelidir. Transaminaz seviyelerinde artış olması durumunda, anormal seviyeler normale dönönceye kadar izlem gerçekleştirilmelidir.

Alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST)'de normal üst limitin (NÜL) 3 katından fazla bir artışın sürmesi halinde tedavi kesilmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin yarılanma ömrü ve Eğri altı alan (EAA) değerleri artmaktadır; doz önerileri henüz yapılamamıştır.

Bileşimindeki atorvastatin nedeniyle, AROTİN önemli miktarlarda alkol kullanan, karaciğer yetmezliği ve/veya bir karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım

Kalp yetmezliği olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Şiddetli kalp yetmezliği (NYHA sınıf III ve IV) olan hastalarda gerçekleştirilen uzun dönemli ve plasebo kontrollü bir çalışmada, bildirilen pulmoner ödem insidansı plasebo grubuna kıyasla amlodipin tedavisi uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Amlodipin de dahil olmak üzere kalsiyum kanalı blokerleri, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olaylar ve ölüm riski artabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Kolesterol Seviyelerinin Agresif Olarak Düşürülmesi Yoluyla İnmenin Önlenmesi (SPARCL)

Koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan ve yakın zamanda inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren hastalarda inme alt tiplerine ilişkin bir *post-hoc* analizde, plaseboya kıyasla atorvastatin 80 mg grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hemorajik inme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Çalışma başlangıcında, daha önce hemorajik inme ya da laküner enfarkt geçirmiş olan hastalarda risk artışı dikkati çekmiştir. Daha önceden hemorajik inme veya laküner enfarkt yaşayan hastalar için, 80 mg atorvastatinin risk ve yarar dengesi belirsizdir ve tedavi başlatılmadan önce potansiyel hemorajik inme riski dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

İnterstisyel akciğer hastalığı

Bazı statinlerle özellikle uzun dönem tedavi ile çok seyrek interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Belirtiler dispne, prodüktif olmayan öksürük ve genel sağlık durumunda kötüleşmeyi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) içerebilir. Eğer bir hastada interstisyel akciğer hastalığı geliştiğinden şüphelenilirse, statin tedavisi kesilmelidir.

Diyabet

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, sınıf olarak statinlerin kan şekerini yükselttiğini ve diyabet olma riski yüksek olan bazı hastalarda antidiyabetik tedavi başlamayı gerektireceğini düşündürmektedir. Ancak bu risk, statinlerin vasküler riskte sağladığı azalmaya kıyasla daha azdır ve dolayısıyla statin tedavisinin durdurulması için bir neden oluşturmamalıdır. Risk altında olan hastalar (açlık glukoz düzeyi 100,9 ila 124,32 mg/dl (5,6 ila 6,9 mmol/l), VKİ>30 kg/m², yükselmiş trigliserit düzeyi, hipertansiyon), ulusal kılavuzlar uyarınca hem klinik hem de biyokimya açısından izlenmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi

Statin grubundaki diğer ilaçlarla olduğu gibi AROTİN, CYP3A4'ün potansiyel inhibitörleri veya taşıma proteinleri (örn., siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir vb. dahil olmak üzere HIV proteaz inhibitörleri) gibi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını artırabilecek belli ilaçlarla birlikte uygulandığında rabdomiyoliz riski artar. Ayrıca gemfibrozilin ve diğer fibrik asit türevlerinin, hepatit C (HCV) tedavisinde kullanılan antiviraller (örn., boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromisin, niasin, ezetimib veya kolşisin ile birlikte kullanılması ile miyopati riski de artabilir. Mümkünse, bu tıbbi ürünler yerine alternatif (etkileşmeyen) tedaviler düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürünlerin AROTİN ile birlikte uygulanmasının gerekli olduğu durumlarda, eş zamanlı tedavinin yarar ve risk dengesi dikkatlice değerlendirilmeli ve bu hastaların uygun klinik izlemi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

AROTİN, sistemik fusidik asit formülasyonlarıyla birlikte veya fusidik asit tedavisini bıraktıktan 7 gün içinde uygulanmamalıdır. Sistemik fusidik asit kullanımının önemli olduğu durumlarda statin tedavisi, fusidik asit tedavisi boyunca kesilmelidir. Fusidik asit ve statin kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümler dahil) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Kas güçsüzlüğü, ağrı veya hassasiyet semptomları yaşarsa, hastaya derhal tıbbi yardım alması önerilmelidir.

Statin tedavisi, fusidik asitin son dozundan 7 gün sonra tekrar uygulanabilir.

Ciddi enfeksiyonların tedavisi gibi uzun süreli sistemik fusidik asidin kullanılmasının gerektiği istisnai durumlarda, AROTİN ve fusidik asidin birlikte uygulanma ihtiyacı yalnızca vaka bazında ve yakın tıbbi gözetim altında düşünülmelidir.

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 AROTİN kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nöksler bildirilmiştir.

Laktoz uyarısı

AROTİN 2,5/10 mg film tablet her dozunda 246,17 mg laktoz monohidrat DC içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kombinasyon ilacı ile ilgili etkileşimler

Sağlıklı gönüllülerde 10 mg amlodipin ve 80 mg atorvastatinle yürütülen ilaç etkileşim çalışmasının verileri, ilaçlar birlikte kullanıldığında amlodipinin farmakokinetiğinin değişmediğini ortaya koymaktadır. Amlodipinin atorvastatinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, Cmaks üzerinde herhangi bir fark göstermezken, atorvastatinin EAA'sı amlodipin varlığında %18 (%90 GA: %109-127) oranında artmıştır.

Aşağıda açıklandığı gibi, amlodipin ve atorvastatin bileşenleri üzerinde ayrı ayrı çalışmalar yapıldığı halde, AROTİN ve diğer ilaçlarla ilaç etkileşimi ile ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Amlodipin'e bağlı etkileşimler:

Tavsiye edilmeyen kombinasyon

Dantrolen (infüzyon)

Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolenin verilmesinden sonra hiperkalemi ile bağlantılı ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps görülmektedir. Hiperkalemi riski nedeniyle, malign hipertermiye yatkınlığı olan hastalarda ve malign hipertermi tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Ekstrapolasyon ile amlodipin ve dantrolen kombinasyonundan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Dikkatli kullanım gerektiren kombinasyonlar

Baklofen

Antihipertansif etki artmaktadır. Gerekirse arteriyel basıncın izlenmesi ve antihipertansif ilaç dozunun ayarlanması gerekir.

CYP3A4 inhibitörleri

Amlodipinin güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler verapamil veya diltiazem) birlikte kullanımı, amlodipin maruziyetinde anlamlı bir artışa yol açarak hipotansiyon riskinin artmasına neden olabilmektedir. Bu farmakokinetik varyasyonların klinik yansıması yaşlılarda daha belirgin olabilmektedir. Bu nedenle, klinik izlem ve doz ayarlaması gerekebilmektedir.

CYP3A4 indükleyicileri

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile verilmesi önerilmemektedir. Çünkü bazı hastalarda biyoyararlanımı arttırabileceğinden kan basıncını düşürücü etkilerinin artmasına neden olabilmektedir.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Amlodipinin kan basıncını düşürücü etkileri antihipertansif özelliklere sahip diğer tıbbi ürünlerin kan basıncını düşürücü etkilerine katkıda bulunmaktadır.

Takrolimus

Amlodipin ile birlikte uygulandığında takrolimusun kan düzeylerinde artış riski vardır, ancak bu etkileşimin farmakokinetik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Takrolimus toksisitesinden

kaçınmak için takrolimus ile tedavi edilen bir hastada amlodipinin uygulanması, takrolimus kan seviyelerinin izlenmesini ve uygun olduğunda takrolimusun doz ayarlamasını gerektirmektedir.

Rapamisin Mekanik Hedefi (mTOR) İnhibitörleri

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile, amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipin atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar

Ürolojide alfa-1 blokerler (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin)

Hipotansif etkide artış gözlenebilir. Şiddetli ortostatik hipotansiyon riski bulunmaktadır.

Amifostin

Eklenmesi ile birlikte hipotansif etkide artış gözlenebilir.

İmipramin grubu antidepresanlar, nöroleptikler

Antihipertansif etkide ve ortostatik hipotansiyon riskinde artış (aditif etki) gözlenebilir.

Kalp yetmezliğinde kullanılan beta-blokerler (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)

Latent veya kontrol edilemeyen kalp yetmezliği olan hastalarda hipotansiyon veya kalp yetmezliği riski (beta blokerlerin negatif inotropik etkilerine eklenebilen, ilaca bağlı olarak değişkenlik gösteren, dihidropiridinlerin *in vitro* negatif inotropik etkisi). Aşırı hemodinamik etki durumunda beta blokörlerin bulunması refleks sempatik reaksiyonları minimize edebilir.

Kortikosteroid, tetrakozaktid

Antihipertansif etkide azalma (kortikosteroidlerin su ve sodyum retansiyonu etkisi) olabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar

Amlodipinin başka bir antihipertansif ilaçla (beta-bloker, anjiyotensin II reseptörblokeri, diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü) eş zamanlı kullanılması, amlodipinin hipotansif etkisini arttırabilir. Nitratlar veya diğer vazodilatörlerle tedavi dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Sildenafil

Esansiyel hipertansiyonu olan olgularda 100 mg'lık tek doz sildenafil, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerinde herhangi bir etki yaratmamıştır. Amlodipin ve sildenafil birlikte kullanıldığında, her ilaç bağımsız olarak kendi kan basıncı düşürücü etkisini göstermiştir.

Siklosporin

Renal transplantasyon hastaları haricinde, sağlıklı gönüllülerde ya da diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipin ile herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır; renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmada siklosporinde değişken çukur konsantrasyon artışları (ortalama %0 ila %40) gözlenmiştir. Amlodipin kullanan renal transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlenmesi düşünülmeli ve gerektiği şekilde siklosporinde doz azaltması yapılmalıdır.

Etkileşim çalışmalarında simetidin, atorvastatin, alüminyum/magnezyum tuzları ve digoksinin, amlodipinin farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir.

Birlikte verilen tıbbi ürünlerin atorvastatin üzerindeki etkisi

Atorvastatin, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilmektedir ve hepatik taşıyıcıların, organik anyon taşıyan polipeptit 1B1 (OATP1B1) ve 1B3 (OATP1B3) taşıyıcısının substratıdır. Atorvastatinin metabolitleri, OATP1B1'in substratlarıdır. Atorvastatin ayrıca, bir transmembran taşıyıcısı olan P-glikoprotein (P-gp)ve atorvastatinin bağırsak emilimini ve biliyer klirensini sınırlayabilen meme kanseri direnç proteininin (BCRP) substratı olarak da tanımlanır (bkz. Bölüm 5.2). CYP3A4 inhibitörü olan ya da proteinleri taşıyan tıbbi ürünlerin birlikte verilmesi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında ve miyopati riskinde artışa neden olabilmektedir. Risk, atorvastatin ile birlikte fibrik asit türevleri ve ezetimib gibi miyopati oluşturma potansiyeline sahip olan diğer tıbbi ürünlerin verilmesi ile de artabilmektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin belirgin şekilde artmış atorvastatin konsantrasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. Mümkünse, potent CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, HCV tedavisinde kullanılan bazı antiviraller (örn., elbasvir/grazoprevir), ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, vb. HIV proteaz inhibitörleri) birlikte uygulanılmasından kaçınılmalıdır. Bu tıbbi ürünlerin atorvastatin ile birlikte uygulanmasının önlenemediği durumlarda, atorvastatinin daha düşük başlangıç ve maksimum dozları düşünülmelidir ve hastanın uygun klinik izlemi önerilmektedir (bkz. Tablo 1).

Orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri: (örn; eritromisin, diltiazem, verapamil ve flukonazol), atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını artırabilmektedir. Statinlerle kombinasyon halinde eritromisin kullanımı ile artmış bir miyopati riski gözlenmiştir. Amiodaron veya verapamilin atorvastatinin üzerindeki etkilerini değerlendiren etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Hem amiodaron hem de verapamilin CYP3A4 aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir ve atorvastatin ile birlikte uygulanması artmış atorvastatin maruziyeti ile sonuçlanabilmektedir. Bu yüzden, atorvastatinin daha düşük maksimum dozu düşünülmelidir ve orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında, hastanın uygun klinik izlemi önerilmektedir. İnhibitör başlandıktan sonra veya doz ayarlamalarını takiben uygun klinik izlem önerilmektedir.

CYP3A4 indükleyicileri

Atorvastatinin sitokrom P450 3A indükleyicileri (örneğin efavirenz, rifampin, hypericum perforatum) ile birlikte verilmesi, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında değişken oranda azalmaya yol açabilmektedir. Rifampinin dual etkileşim mekanizması (sitokrom P450 3A indüksiyonu ve hepatosit geri alım taşıyıcısı OATP1B1'in inhibisyonu) nedeniyle, rifampinin verilmesinden sonra atorvastatinin gecikmeli verilmesi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarındaki anlamlı azalma ile ilişkili olduğundan atorvastatin ve rifampinin birlikte uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte, hepatositlerde rifampinin atorvastatin konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir ve eş zamanlı uygulamadan kaçınılamazsa hastalar etkinlik için dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Taşıyıcı protein inhibitörleri

Taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri, atorvastatine sistemik maruziyeti arttırabilmektedir. Siklosporin ve letermovir, atorvastatinin dispozisyonunda rol oynayan taşıyıcıların inhibitörleridir, örn., OATP1B1/1B3, P-gp ve BCRP, atorvastatinin sistemik maruziyetinde artışa yol açar (bkz. Tablo 1). Hepatositlerde atorvastatin maruziyeti üzerine hepatik geri alım taşıyıcılarının inhibisyonunun etkisi bilinmemektedir. Eş zamanlı uygulamadan kaçınılamazsa etkinlik için bir doz azaltma ve klinik izlem önerilmektedir (bkz. Tablo 1).

Letermovir ile birlikte siklosporin kullanan hastalarda atorvastatin kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Gemfibrozil/fibrik asit türevleri

Fibratların tek başına kullanımı ara sıra rabdomiyoliz de dahil olmak üzere kasla ilgili olaylarla ilişkilidir. Bu olayların riski, fibrik asit türevleri ve atorvastatinin birlikte kullanımı ile artabilmektedir. Eş zamanlı uygulama önlenemiyorsa, terapötik hedefe ulaşmak için en düşük atorvastatin dozu kullanılmalı ve hastalar uygun şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Ezetimib

Ezetimibin tek başına kullanımı, rabdomiyoliz de dahil olmak üzere kas ile ilgili olaylarla ilişkilidir. Bu nedenle, bu olayların riski ezetimib ve atorvastatinin eş zamanlı kullanımı ile artabilmektedir. Bu hastaların uygun klinik izlemi önerilmektedir.

Kolestipol

Atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları, kolestipol atorvastatin ile birlikte uygulandığında daha düşüktür (atorvastatin konsantrasyon oranı: 0,74). Bununla birlikte, atorvastatin ve kolestipol birlikte uygulandığında lipid etkileri, her iki tıbbi ürünün tek başına verildiğinde görülenden daha yüksektir.

Fusidik asit

Rabdomiyoliz dahil olmak üzere miyopati riski, sistemik fusidik asit ile statinlerin eş zamanlı uygulanmasıyla artabilmektedir. Bu etkileşimin mekanizması (farmakodinamik, farmakokinetik ya da her ikisi) henüz bilinmemektedir. Bu kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümler de dahil olmak üzere) bildirilmiştir.

Sistemik fusidik asit ile tedavi gerekiyorsa, atorvastatin tedavisi fusidik asit tedavisi süresince kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kolşisin

Atorvastatin ve kolşisinle etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, kolşisin ile birlikte verilen atorvastatin durumlarında miyopati vakaları bildirilmiştir ve atorvastatin ile kolşisin reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Atorvastatinin birlikte uygulanan tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Digoksin

Multipl doz digoksin ve 10 mg atorvastatin birlikte uygulandığında, kararlı durumdaki digoksin konsantrasyonları hafifçe artmıştır. Digoksin alan hastalar uygun şekilde izlenmelidir.

Oral kontraseptifler

Atorvastatin'in oral kontraseptif ile birlikte uygulanması noretindron ve etinil östradiolün plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır.

Varfarin

Kronik varfarin tedavisi alan hastalarda yapılan klinik bir çalışmada, günde 80 mg atorvastatinin varfarin ile birlikte uygulanması, dozun ilk 4 gününde protrombin zamanında, atorvastatin tedavisinin 15. gününde normale dönmüştür. Yaklaşık 1,7 saniyelik bir azalmaya neden olmuştur ve bu durum sadece çok nadiren klinik olarak anlamlı antikoagülan etkileşimleri bildirilmiş olsa da protrombin zamanında önemli bir değişiklik olmadığından emin olmak için, kumarin antikoagülanları kullanan hastalarda atorvastatin başlanmasından önce ve tedavinin başlangıç döneminde yeterli sıklıkta protrombin zamanına bakılmalıdır. Kararlı bir protrombin zamanı belgelendiğinde, protrombin zamanları genellikle kumarin antikoagülan kullanan hastalar için

önerilen aralıklarla izlenebilmektedir. Atorvastatin dozu değiştirilir veya kesilirse, aynı prosedür tekrarlanmalıdır. Atorvastatin tedavisi, antikoagülan kullanmayan hastalarda kanama veya protrombin zamanındaki değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır.

Tablo 1: Eş zamanlı verilen tıbbi ürünlerin atorvastatinin farmakokinetiği üzerine etkisi

Eş zamanlı verilen tıbbi ürün ve doz rejimi	Atorvastatin		
	Doz (mg)	EAA oranı ^{&}	Klinik Tavsiye [#]
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 gün	7 gün boyunca 10 mg OD	8,3	Glecaprevir veya pibrentasvir içeren ürünlerle birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 gün (14. ila 21. günler)	1. günde 40 mg, 20. günde 10 mg	9,4	Atorvastatin kullanımından kaçınılmalıdır.
Telaprevir 750 mg 8 saatte bir, 10 gün	20 mg, SD	7,9	Atorvastatin kullanımından kaçınılmalıdır.
Siklosporin 5,2 mg/kg/gün, sabit doz	28 gün boyunca 10 mg OD	8,7	Atorvastatin ile birlikte uygulamanın gerekli olduğu durumlarda, günlük 10 mg atorvastatini aşmayın. Bu hastaların klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 gün	4 gün boyunca 20 mg OD	5,9	Atorvastatin dikkatli kullanılmalı, mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir.
Klaritromisin 500 mg BID, 9 gün	8 gün boyunca 80 mg OD	4,5	Atorvastatin dozu, klaritromisin içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.

Eş zamanlı verilen tıbbi ürün ve doz rejimi	Atorvastatin		
	Doz (mg)	EAA oranı ^{&}	Klinik Tavsiye [#]
Sakinavir 400 mg BID/ Ritonavir (5-7 günlerde 300 mg BID'den, 8. günde 400 mg BID'ye yükseltilir), 4.-18. günler, atorvastatin dozundan 30 dk sonra	4 gün boyunca 40 mg OD	3,9	Atorvastatin dozu, sakinavir veya ritonavir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 gün	4 gün boyunca 10 mg OD	3,4	Atorvastatin dozu, darunavir veya ritonavir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Itrakonazol 200 mg OD, 4 gün	40 mg SD	3,3	Atorvastatin dozu, itrakonazol içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 gün	4 gün boyunca 10 mg OD	2,5	Atorvastatin dozu, fosamprenavir veya ritonavir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 gün	4 gün boyunca 10 mg OD	2,3	Atorvastatin dozu, fosamprenavir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 gün	10 mg SD	1,95	Atorvastatin dozu, elbasvir veya grazoprevir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Letemovir 480 mg OD, 10 gün	20 mg SD	3,29	Atorvastatin dozu, letermovir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 gün	28 gün boyunca 10 mg OD	1,74	Atorvastatin dozu, nelfinavir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 40 mg'lık dozu geçmemelidir.
Greyfurt suyu, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Çok miktarda greyfurt suyu ve atorvastatinin birlikte alınması önerilmez.

Eş zamanlı verilen tıbbi ürün ve doz rejimi	Atorvastatin		
	Doz (mg)	EAA oranı ^{&}	Klinik Tavsiye [#]
Diltiazem 240 mg OD, 28 gün	40 mg, SD	1,51	Diltiazem dozunun başlatılmasından veya doz ayarlarından sonra, bu hastaların uygun klinik izlenimi önerilir.
Eritromisin 500 mg QID, 7 gün	10 mg, SD	1,33	Daha düşük maksimum doz ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Simetidin 300 mg QID, 2 hafta	2 hafta boyunca 10 mg OD	1,00	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
Kolestipol 10 g BID, 24 hafta	8 hafta boyunca 40 mg OD	0,74 ^{**}	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
Magnezyum ve alüminyum hidroksitlerin antasit süspansiyonu, 30 ml QID, 17 gün	15 gün boyunca 10 mg OD	0,66	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
Efavirenz 600 mg OD, 14 gün	3 gün boyunca 10 mg	0,59	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
Rifampisin 600 mg OD, 7 gün (eş zamanlı uygulama)	40 mg SD	1,12	Eş zamanlı uygulamadan kaçınılamıyorsa, atorvastatinin rifampisin ile eş zamanlı uygulaması, klinik izleme ile önerilmektedir.
Rifampisin 600 mg OD, 5 gün (ayrı dozlar)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 gün	40 mg SD	1,35	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 gün	40 mg SD	1,03	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Boseprevir 800 mg TID, 7 gün	40 mg SD	2,3	Düşük başlangıç dozu ve bu hastaların klinik olarak izlenmesi önerilmektedir. Boseprevir ile birlikte uygulama sırasında atorvastatinin dozu günlük 20 mg'lık bir dozu geçmemelidir

[&]Tedavilerin oranını temsil eder (birlikte uygulanan ilaçla atorvastatine karşı sadece atorvastatin).

[#]Klinik anlamlılık için Bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız.

*CYP3A4'ü inhibe eden ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilen bir veya daha fazla bileşen içerir. 240 ml'lik bir bardak greyfurt suyunun alınması da aktif ortohidroksi metaboliti için %20,4'lük bir EAA azalmasına yol açmıştır.

Çok miktarda greyfurt suyu (5 gün boyunca günde 1,2 litreden fazla) atorvastatin EAA'sını 2,5 kat ve aktif EAA'yı (atorvastatin ve metabolitler) arttırmıştır.

**Dozdan 8-16 saat sonra alınan tek bir numuneye dayanan oran.

OD=Günde bir kez; SD=Tek doz; BID=Günde iki kez; TID=Günde üç kez; QID=Günde dört kez

Tablo 2: Birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerine atorvastatinin etkisi

Atorvastatin ve dozlama rejimi	Birlikte verilen tıbbi ürün		
	Tıbbi ürün /Doz (mg)	EAA oranı ^{&}	Klinik Tavsiye
10 gün boyunca 80 mg OD	Digoksin 0,25 mg OD, 20 gün	1,15	Digoksin alan hastalar uygun şekilde izlenmelidir.
22 gün boyunca 40 mg OD	Oral kontraseptif OD, 2 ay -noretindron 1 mg -etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
15 gün boyunca 80 mg OD	*Fenazon, 600 mg SD	1,03	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
10 mg, SD	Tıpranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 gün	1,08	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
4 gün boyunca 10 mg, OD	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 gün	0,73	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.
4 gün boyunca 10 mg OD	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 gün	0,99	Özel bir tavsiye bulunmamaktadır.

[&]Tedavilerin oranını temsil eder (birlikte uygulanan ilaçla atorvastatine karşı sadece atorvastatin).

*Çoklu dozlarda atorvastatin ve fenazonun birlikte uygulanması, fenazonun klirensinde çok az veya tespit edilemeyen bir etki göstermektedir.

OD=Günde bir kez; SD=Tek doz; BID=Günde iki kez

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun kontraseptif yöntemler kullanmalıdır (Bkz. bölüm 4.3). Atorvastatin, çocuk doğurma yaşında olup da sadece gebe kalması büyük ölçüde mümkün görülmeyenlerde ve fetüse olabilecek potansiyel zararlar konusunda bilgilendirildiğinde kullanılmalıdır. Bu hasta gebe kalırsa tedavi derhal kesilmelidir.

Gebelik dönemi

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

Annenin 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.

Bu nedenlerden ötürü AROTİN, gebe kadınlarda, gebe kalmaya çalışan veya gebelik şüphesi bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır. AROTİN ile tedavi, gebelik süresince veya kadının gebe olmadığı tespit edilinceye kadar durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Tedavi sırasında gebelik tespit edildiği takdirde AROTİN derhal kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Amlodipin insan sütüne geçtiği bilinmektedir. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak %3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Atorvastatinin/metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Sıçanlarda atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları süttekilere benzerdir (bkz. Bölüm 5.3). Ciddi advers reaksiyon riski nedeniyle AROTİN kullanan kadınlar bebeklerini emzirmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). Atorvastatin emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme Yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında atorvastatinin dişi ve erkek fare fertilitesi üzerine etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Amlodipinin fertilite üzerindeki olası etkileri hakkında klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerinde yan etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AROTİN'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisini belirlemek için çalışma yapılmamıştır.

AROTİN'in atorvastatin bileşeninin, araç ve makine kullanımı üzerinde ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

Bununla birlikte, AROTİN'in amlodipin bileşeninin farmakodinamik özellikleri temelinde, araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı oluşabileceği dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma: 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).

Amlodipin ve atorvastatin ile yapılan, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda eş zamanlı hipertansiyon ve dislipidemi için tedavi alan 1.092 hastada tolerans açısından değerlendirilmiştir. Amlodipin ve atorvastatin ile yapılan klinik çalışmalarda, bu kombinasyona özgü bir advers olay gözlenmemiştir. Advers olaylar, daha önce amlodipin ve/veya atorvastatin için bildirilenlerle sınırlı kalmıştır (lütfen aşağıda ilgili advers olay tablolarına bakınız).

Kontrollü klinik çalışmalarda, klinik advers olaylar veya laboratuvar anormallikleri nedeniyle tedavinin kesilmesi, plasebo verilen hastaların %4,0'ına kıyasla amlodipin ve atorvastatinin her ikisiyle tedavi gören hastaların yalnızca %5,1'i için gerekli olmuştur. MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığına göre listelenen aşağıdaki advers olaylar amlodipin ve atorvastatin için ayrı ayrı verilmiştir.

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler	Sıklık	
		Amlodipin	Atorvastatin
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Nazofarenjit	-	Yaygın
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	Lökopeni	Çok seyrek	-
	Trombositopeni	Çok seyrek	Seyrek

Bağımsızlık Sistemi Hastalıkları	Hipersensitivite	Çok seyrek	Yaygın
	Anafilaksi	-	Çok seyrek
Metbolizma ve Beslenme Hastalıkları	Hiperglisemi*	Çok seyrek	Yaygın
	Kilo artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kilo azalması	Yaygın olmayan	-
	Hipoglisemi	-	Yaygın olmayan
	Anoreksiya		Yaygın olmayan
Psikiyatrik Hastalıklar	Uykusuzluk	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Duygudurum değişimleri (anksiyete dahil)	Yaygın olmayan	-
	Kabus görme	-	Yaygın olmayan
	Depresyon	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
	Konfüzyon	Seyrek	-
Sinir Sistemi Hastalıkları	Somnolans	Yaygın	-
	Sersemlik	Yaygın	Yaygın olmayan
	Baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)	Yaygın	Yaygın
	Tremor	Yaygın olmayan	-
	Hipoestezi, parestezi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Hipertoni	Çok seyrek	-
	Periferik nöropati	Çok seyrek	Seyrek
	Amnezi	-	Yaygın olmayan
	Tat alma bozukluğu	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

	Senkop	Yaygın olmayan	
	Vertigo	Yaygın	Yaygın olmayan
	Ekstraprimidal sendrom	Bilinmiyor	-
	Myastenia gravis	-	Bilinmiyor
Göz Hastalıkları	Görme bozuklukları (diplopi dahil)	Yaygın	Seyrek
	Bulanık görme		Yaygın olmayan
	Konjonktivit	Yaygın olmayan	-
	Oküler myasteni	-	Bilinmiyor
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları	Kulak çınlaması	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	İşitme kaybı	-	Çok seyrek
Kardiyak Hastalıklar	Çarpıntı	Yaygın	-
	Anjina	Seyrek	-
	Miyokard enfarktüsü	Çok seyrek	-
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyonu dahil)	Yaygın olmayan	-
Vasküler Hastalıklar	Kızarma	Yaygın	-
	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	-
	Vaskülit	Çok seyrek	-
Solunum, Göğüs Hastalıkları ve Mediastinal Hastalıklar	Dispne	Yaygın	-
	Rinit	Yaygın olmayan	-
	Öksürük	Yaygın olmayan	-

	Epistaksis		Yaygın
	Faringolaringeal ağrı	-	Yaygın
	İnterstisyel akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem terapi ile beraber	-	Bilinmiyor
Gastrointestinal Hastalıklar	Dişeti hiperplazisi	Çok seyrek	-
	Bulantı	Yaygın	Yaygın
	Alt ve üst abdominal ağrı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Dispepsi	Yaygın	Yaygın
	Barsak alışkanlıklarında değişimler (ishal ve kabızlık dahil)	Yaygın	-
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan	-
	Tat alma bozukluğu	Yaygın olmayan	-
	Diyare, konstipasyon, şişkinlik	-	Yaygın
	Gastrit	Çok seyrek	-
	Pankreatit,	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Disfaji	Yaygın olmayan	-
	Abdominal rahatsızlık	-	Yaygın olmayan
	Geğirme	-	Yaygın olmayan
Hepatobiliyer Hastalıklar	Hepatit	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Kolestaz	-	Seyrek
	Karaciğer yetmezliği	-	Çok seyrek
	Sarılık	Çok seyrek	-

Deri ve Deri Altı Dokusu Hastalıkları	Quinke ödemi	Çok seyrek	Çok seyrek
	Eritema multiforme	Çok seyrek	
	Alopesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura	Yaygın olmayan	-
	Deri rengi değişikliği	Yaygın olmayan	-
	Terlemede artış	Yaygın olmayan	-
	Kaşıntı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Döküntü	Yaygın olmayan	
	Büllöz dermatozlar (eritema multiforme dahil)	Çok seyrek	Seyrek
	Stevens-Johnson sendromu	Çok seyrek	Seyrek
	Toksik epidermal nekroliz	Bilinmiyor	Seyrek
	Anjiyoödem	Çok seyrek	Seyrek
	Ekzantem	Yaygın olmayan	-
	Eksfoliatif dermatit	Çok seyrek	-
	Ürtiker	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Işığa karşı duyarlılık	Çok seyrek	-
Kas-İskelet Bozuklukları, Bağ Dokusu ve Kemik Hastalıkları	Artralji, miyalji (bkz. bölüm 4.4)	Yaygın olmayan	Yaygın
	Kas krampları, kas spazmları	Yaygın	Yaygın
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın
	Miyozit (bkz. bölüm 4.4)	-	Seyrek
	Rabdomiyoliz, miyopati (bkz. bölüm 4.4)	-	Seyrek
	Tendinopati, seyrek olgularda tendon yırtılması	-	Seyrek

	Ekstremitelerde ağrı	-	Yaygın
	Boyun ağrısı	-	Yaygın olmayan
	Kas güçsüzlüğü	-	Yaygın olmayan
	Eklem şişmesi (ayak bileği dahil)	Yaygın	Yaygın
	İmmün aracılı nekrotizan miyopati	-	Bilinmiyor (bkz. Bölüm 4.4)
	Kas rüptürü	-	Seyrek
	Lupus benzeri sendrom	-	Çok seyrek
Böbrek ve İdrar Yolu Hastalıkları	Miksiyon bozuklukları, noktüri, idrar sıklığında artış	Yaygın olmayan	-
Üreme Sistemi ve Meme Hastalıkları	İmpotans	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine ilişkin Hastalıklar	Ödem	Çok Yaygın	Yaygın olmayan
	Periferik ödem	-	Yaygın olmayan
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın olmayan
	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Asteni	Yaygın	Yaygın olmayan
	Ağrı	Yaygın olmayan	-
	Kırıklık	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Sıcak basması	Yaygın olmayan	-
	Pireksi	-	Yaygın olmayan

Araştırmalar	Karaciğer enzimleri ALT, AST düzeylerinde artış (çoğunlukla kolestazla uyumlu)	Çok seyrek	Yaygın
	CK düzeylerinde artış (bkz. bölüm 4.4)	-	Yaygın
	İdrarda beyaz kan hücreleri	-	Yaygın olmayan

* Bazı statinlerin kullanımında diabetes mellitus raporlanmıştır: sıklık risk faktörlerinin olup olmadığına bağlıdır (açlık kan şekeri $\geq 100,9$ mg/dl (5,6mmol/l), vücut kitle indeksi >30 kg/m², trigliserid artışı, hipertansiyon öyküsü)

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

İnsanlarda AROTİN doz aşımı ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Amlodipin

Amlodipin için insanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Gros doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemelen refleks taşikardiye neden olabilmektedir. Ölümcül olan şoka kadar gidebilen belirgin ve olasılıkla uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir. Amlodipin doz aşımına bağlı herhangi bir hipotansiyon, kardiyolojik yoğun bakım ünitesinde izlemi gerektirmektedir. Bir vazokonstriktör vasküler tonusu ve kan basıncını restore etmede yararlı olabilmektedir. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlandığından diyalizden yarar görmek olası değildir.

Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, gecikmiş bir başlangıçla kendini gösterebilen (alım sonrası 24-48 saat) ve solunum desteği gerektirebilen amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak nadiren bildirilmiştir. Perfüzyonu ve kalp debisini sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil), hızlandırıcı faktörler olabilir.

Atorvastatin

Atorvastatin doz aşımının belirli bir tedavisi bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve destekleyici önlemler gerektiği şekilde alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve serum CK düzeyleri izlenmelidir. Plazma proteinlerine bağlanan yüksek miktarda ilaç nedeniyle, hemodiyalizin atorvastatin klirensini önemli derecede iyileştirmesi beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: HMG CoA redüktaz inhibitörü ve dihidropiridin türevi kalsiyum antagonisti kombinasyonu (atorvastatin ve S-amlodipin).

ATC kodu: C10BX03

AROTİN ikili etki mekanizmasına sahiptir; S-amlodipinin (dihidropiridin türevi) kalsiyum antagonistik etkisi ve atorvastatinin HMG-CoA redüktaz inhibisyonu etkisi birliktedir, AROTİN'in S-amlodipin bileşeni, kalsiyum iyonlarının vasküler düz kasa ve kalp kasına transmembranal girişini inhibe etmektedir. AROTİN'in atorvastatin bileşeni, 3-hidroksi-3- metilglutaril-koenzim A'yı kolesterol de dahil olmak üzere sterollerin prekürsörü olan mevalonata dönüştüren bir enzim olan HMG-CoA redüktazın selektif, kompetitif bir inhibitörüdür. Bu reaksiyon hız sınırlayıcı bir basamaktır.

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) saldıgı, S-amlodipinin ise NO salınmasına neden olmadıgı bildirilmiştir. Bu nedenle konvansiyonel amlodipin formülasyonunun yarısını oluşturan R-amlodipinin NO aracılı venodilasyona yol açtığı ve ilaç ile ilişkili advers etkilerden (periferik 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 S-

amlodipin emilimi ve eliminasyonu açısından biyoeşdeğer olduğu, kan basıncını kontrol etmede iki formülasyon arasında anlamlı ölçüde fark olmadığı ve her iki formülasyonun da iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Tek başına amlodipinle kıyaslandığında, AROTİN ile amlodipinin sistolik kan basıncı üzerindeki etkisinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Aynı şekilde tek başına atorvastatine kıyasla, AROTİN ile atorvastatinin LDL-C üzerindeki etkisinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuç Çalışması (ASCOT), toplam 19.257 hastada (kan basıncını düşürme kolu-ASCOT-BPLA) iki antihipertansif tedaviyi ve yanı sıra 10.305 hastada 10 mg atorvastatin ilavesinin plaseboya kıyasla (lipit düşürme kolu-ASCOT-LLA) ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olaylar üzerine karşılaştıran randomize 2x2 faktöriyel bir çalışma tasarımıdır.

Ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olaylar üzerine atorvastatinin etkisi, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmemiş veya anjina tedavisi görmemiş ve total kolesterol (TK) seviyesi $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) olan 40-79 yaş aralığındaki 10.305 hipertansif hastada randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada (ASCOT-LLA) değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinde önceden tanımlanmış aşağıdaki kardiyovasküler risk faktörlerinden en az 3'ü vardır: erkek cinsiyeti, yaş (≥ 55 yıl), sigara içimi, şeker hastalığı, birinci derece akraba erken koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü, $TK:HDL \geq 6$, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, önceden geçirilmiş serebrovasküler olay, spesifik EKG anormallikleri, proteinüri/albuminüri.

Hastalar, amlodipin (5-10 mg) veya atenolol (50-100 mg) temelli antihipertansif rejimler ile tedavi edilmiştir. Daha ileri kan basıncı (BP) hedeflerine ulaşmak için (diyabetik olmayan hastalar için 140/90 <mm Hg, diyabetik hastalar için <130/80 mm Hg) amlodipin grubuna perindopril (4-8 mg) ve atenolol grubuna bendroflumethiazide potasyum (1,25-2,5 mg) ilave edilebilmiştir. Her iki kolda üçüncü basamak tedavi doksazosin GITS (4-8 mg) şeklindedir. Atorvastatin grubunda 5.168 hasta (2.584 hasta amlodipin, 2.584 hasta atenolol almıştır) ve plasebo grubunda 5.137 (2.554 hasta amlodipin ve 2.583 hasta atenolol almıştır) hasta vardır.

Amlodipin ile atorvastatin kombinasyonu, ölümcül KKH ve ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüsün (MI) kompozit birincil sonlanım noktasında aşağıdaki oranlarda belirgin bir risk azalmasına neden olmuştur:

- Amlodipin + plaseboya kıyasla %53 (%95 güven aralığı %31 ila %68, $p<0,0001$),
- Atenolol + atorvastatine kıyasla %39 (%95 güven aralığı %8 ila %59, $p<0,016$)

Kan basıncı her iki tedavi rejiminde anlamlı bir şekilde azalmış ve atenolol temelli rejim artı atorvastatine göre amlodipin temelli rejim artı atorvastatin ile anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştür (sırasıyla -24,7/-13,6 mmHg karşısında -26,5/-15,6 mmHg). İki grup arasındaki farklardaki p değerleri 0,0036 (sistolik kan basıncı için) ve $<0,0001$ (diyastolik kan basıncı için) olmuştur.

Kalp Krizinin Önlenmesi için Antihipertansif ve Lipit Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT)

Hafif ila orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak amlodipinin ya da lisinoprilin etkilerini klortalidon ile karşılaştırmak için Kalp Krizinin Önlenmesi için Antihipertansif ve Lipit Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT) isimli randomize çift kör bir çalışma yapılmıştır.

55 yaş ve üstü toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda, şunlar dahil olmak üzere en az bir ek KKH risk faktörü bulunmaktadır: daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü ya da inme (çalışmaya kaydedilmeden >6 ay önce) ya da belgelenmiş başka bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-K <35 mg/dl (%11,6), elektrokardiyogram ya da ekokardiyografi ile teşhis edilmiş sol ventriküler hipertrofi (%20,9), halen sigara kullanıyor olmak (%21,9).

Birincil sonlanım noktası, ölümcül KKH ya da ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün kompoziti olarak belirlenmiştir. Amlodipin grubundaki hastaların %11,3'ü birincil sonlanım noktasına ulaşmış, klortalidon grubundaki hastalarda ise bu oran %11,5 olmuştur (RR 0,98, %95 GA [0,90-1,07] $p=0,65$).

İkincil sonlanım noktaları arasında aşağıdakiler yer almıştır:

- Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları klortalidon grubunda %17,3, amlodipin grubunda ise %16,8 olarak bulunmuştur (klortalidona karşı amlodipin RR 0,96, %95 GA [0,89-1,02] $p=0,20$)
- Kalp yetmezliği insidansı (kompozit kombine kardiyovasküler sonlanım noktasının bileşeni) amlodipin grubunda klortalidon grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%10,2 ve %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] $p<0,001$).

Çalışma, birincil sonlanım noktası açısından hiçbir ilacın üstünlüğünü göstermemiştir, bulguların daha sonra yapılan analizi, amlodipinin birincil sonlanım noktası olan ölümcül KKH ya da ölümcül

olmayan miyokard enfarktüslerini ve ikincil sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı mortaliteyi klortalidon ile benzer derecede azalttığını göstermiştir.

İnmenin Kolesterol Düzeylerinde Agresif Azalma ile Önlenmesi (SPARCL) çalışmasında, günde 80 mg atorvastatinin ya da plasebonun inme üzerindeki etkisi, son 6 ay içinde inme ya da geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş olan ve koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü olmayan 4.731 hastada değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastaların %60'ı erkek ve 21-92 yaş arasında (ortalama yaş 63) olup ve başlangıçtaki ortalama düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri 133 mg/dl'dir (3,4 mmol/l). Atorvastatin ile tedavi sırasında ortalama düşük dansiteli lipoprotein kolestrol (LDL-K) düzeyi 73 mg/dl (1,9 mmol/l), plasebo ile tedavi sırasında ise 129 mg/d (3,3 mmol/l) olarak bulunmuştur. Medyan takip süresi 4,9 yıldır.

Atorvastatin 80 mg, birincil sonlanım noktası (fatal ya da nonfatal inme) ile ilgili riski plaseboya kıyasla %15 azaltmıştır (HR 0,85; %95 GA, 0,72-1,00; p=0,05 ya da 0,84; %95 GA, 0,71-0,99; p=0,03 (başlangıç faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra)). Tüm nedenlere bağlı mortalite atorvastatin için %9,1 (216/2.365), plasebo için ise %8,9 (211/2.366) olarak bulunmuştur.

Bir post-hoc analizde, atorvastatin 80 mg plaseboya kıyasla iskemik inme insidansını azaltmış (218/2.365, %9,2 ve 274/2.366, %11,6, p=0,01) ve hemorajik inme insidansını artırmıştır (55/2.365, %2,3 ve 33/2.366, %1,4, p=0,02).

- Hemorajik inme riskinin, çalışmaya girmeden önce hemorajik inme geçirmiş olan hastalarda artmış olduğu saptanmıştır (atorvastatin için 7/45 ve 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 ve plasebo için 2/48; HR 1,64; %95 GA, 0,27-9,82).

- Hemorajik inme riskinin, çalışmaya girmeden önce laküner enfarkt geçirmiş olan hastalarda artmış olduğu saptanmıştır (atorvastatin için 20/708 ve plasebo için 4/701; HR 4,99; %95 GA, 1,71-14,61), ama bu hastalarda iskemik inme riskinin de azalmış olduğu görülmüştür (atorvastatin için 79/708 ve plasebo için 102/701; HR 0,76; %95 GA, 0,57-1,02). Daha önce laküner enfarkt geçirmiş ve 80 mg/gün atorvastatin alan hastalarda inme için net riskin artmış olması olasıdır.

Daha önce hemorajik inme geçirmiş hasta alt grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite, atorvastatin için %15,6 (7/45), plasebo için ise %10,4 (5/48) olarak bulunmuştur. Daha önce laküner enfarkt

geçirmiş hasta alt grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite, atorvastatin için %10,9 (77/708), plasebo için ise %9,1 (64/701) olarak bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

AROTİN verileri

Oral uygulama sonrasında, iki belirgin pik plazma konsantrasyonu gözlenmiştir: Birincisi, atorvastatine bağlı olarak uygulamadan sonra 1-2 saat içinde, ikincisi amlodipine bağlı olarak uygulamadan sonra 6-12 saat içinde gözlenmektedir. AROTİN'deki amlodipin ve atorvastatin emiliminin hızı ve derecesi (biyoyararlanım), amlodipin ve atorvastatin tabletlerinin birlikte uygulanmasından elde edilen amlodipin ve atorvastatin biyoyararlanımından anlamlı bir fark göstermemektedir.

Randomize, açık etiketli, iki evreli, 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.

AROTİN'in bileşiminde bulunan S-amlodipinin biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez, Besinlerin, AROTİN bileşimindeki atorvastatinin emilim hızını ve miktarını, C_{maks} ve EAA (eğri altında kalan alan) yoluyla değerlendirildiğinde, sırasıyla yaklaşık %32 ve %11 oranlarında azaltılmasına karşın atorvastatinle tok durumda, plazma konsantrasyonlarında benzer azalmalar LDL-C etkisinde bir azalma olmaksızın gözlenmiştir (aşağıya bakınız).

S-amlodipin verileri

Emilim:

Tek başına amlodipinin terapötik dozlarının oral olarak uygulanmasının ardından emilimle doz sonrası 6-12 saatler arasında pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Kararlı durum plazma

düzeylerine, ardışık doz uygulamasıyla 7-8 gün sonra ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım % 64-80 arasında hesaplanmıştır. Gıda ile alınması, amlodipinin biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dir. Amlodipinle yapılan *in vitro* çalışmalar, hipertansif hastalarda dolaşımdaki ilacın yaklaşık %97.5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir. Kararlı durum plazma düzeylerine, ardışık doz uygulamasıyla 7 ila 8 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Amlodipin, karaciğerde metabolize edilerek büyük oranda (yaklaşık %90) inaktif metabolitlere dönüştürülür.

Eliminasyon:

Amlodipinin plazmadan eliminasyonu bifaziktir, terminal eliminasyon yarılanma ömrü 30-50 saattir. Amlodipinin ana bileşiğinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Atorvastatin verileri

Emilim:

Hızlı şekilde absorbe edilen atorvastatinin maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saat içinde oluşur. Emilim miktarı, atorvastatin dozuna orantılı şekilde artar. Atorvastatinin (ana ilaç) mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %12'dir ve HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitesi yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlanım, gastrointestinal mukozadaki pre-sistemik klirens ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlanır. C_{maks} ve EAA ile değerlendirildiğinde, gıdalar ilaç emiliminin hızını yaklaşık %25 ve miktarını %9 oranında azaltsa da, atorvastatinin yemeklerle birlikte veya ayrı verilmesi durumunda LDL-C azalması benzerdir. Plazma atorvastatin konsantrasyonları, sabah kullanıma göre ilacın akşam kullanılması durumunda daha düşüktür (C_{maks} ve EAA için yaklaşık %30). Bununla birlikte, LDL-C azalması ilacın alınma zamanına bağlı olmaksızın aynıdır (Bkz. bölüm 4.2).

Dağılım:

Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 litredir.

Atorvastatin plazma proteinlerine \geq %95 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Atorvastatin karaciğerde büyük oranda orto- ve parahidroksilli türevlere ve çeşitli betaoksidasyon ürünlerine metabolize olur. HMG-CoA redüktazın orto- ve parahidroksile metabolitlerle *in vitro* inhibisyonu, atorvastatininkine eşdeğerdir. HMG-CoA redüktaz için dolaşımdaki inhibitör aktivitenin yaklaşık %70'i aktif metabolitlere bağlıdır.

Eliminasyon:

Atorvastatin ve metabolitleri, hepatik ve/veya ekstrahepatik metabolizmayı takip ederek öncelikle safra ile elimine edilir. Bununla birlikte, ilacın enterohepatik re-sirkülasyona uğramadığı görünmektedir. Atorvastatinin ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü insanlarda yaklaşık 14 saattir ancak HMG-CoA redüktaz için inhibitör aktivitenin yarılanma ömrü aktif metabolitlerin katkısı nedeniyle 20-30 saattir. Oral uygulamanın ardından atorvastatin dozunun %2'sinden daha az kısmı idrarda saptanmıştır.

Atorvastatin, hepatik taşıyıcıların, organik anyon taşıyan polipeptit 1B1 (OATP1B1) ve 1B3 (OATP1B3) taşıyıcısının substratıdır. Atorvastatinin metabolitleri, OATP1B1'in substratlarıdır. Atorvastatin ayrıca, atorvastatinin bağırsak emilimini ve biliyer klirensini sınırlayabilen meme kanseri direnç proteininin (BCRP) ve dışa atım taşıyıcı çoklu ilaç direnci protein 1'in (MDR1) substratı olarak da tanımlanır (bkz. Bölüm 5.2).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klirensi, EAA ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde, azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarılanma ömründeki artışlar, çalışılan hasta yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur. Atorvastatinin plazma konsantrasyonları, genç yetişkinlere göre sağlıklı yaşlılarda (≥ 65 yaş) daha yüksektir (C_{maks} için yaklaşık %40 ve EAA için %30). Klinik veriler, genç yetişkinlere göre yaşlı popülasyonda atorvastatinin herhangi bir dozunun daha yüksek düzeyde LDL düşürücü etkisi olduğunu öne sürmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Cinsiyet:

Kadınlarda atorvastatin konsantrasyonları, erkeklere göre farklıdır (C_{maks} için yaklaşık %20 daha yüksek ve EAA için yaklaşık %10 daha düşük). Bu farklar klinik açıdan önemli değildir ve kadınlar ile erkekler arasında anti-lipit etkilerinde klinik olarak önemli farklara neden olmaz.

Böbrek yetmezliği:

Amlodipinin farmakokinetik özellikleri, böbrek yetmezliğinden önemli oranda etkilenmez. Amlodipin diyalize edilemez. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalar amlodipini normal başlangıç dozunda kullanabilir.

Atorvastatin ile yapılan çalışmalarda böbrek hastalığı, atorvastatinin plazma konsantrasyonları veya LDL-C düşürücü aktivitesi üzerinde etki göstermemiştir; bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan hastalarda atorvastatin dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klirensi azalmıştır ve bunun sonucunda EAA'da yaklaşık %40-60 artış olmaktadır. Atorvastatine terapötik yanıt, orta ila şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda etkilenmez ancak ilaca maruz kalma düzeyi büyük oranda artar. Atorvastatinin plazma konsantrasyonları, kronik alkolik karaciğer hastalığı (Childs-Pugh B) olan hastalarda belirgin şekilde (C_{maks} 'ta yaklaşık 16 kat ve EAA'da 11 kat) artmıştır.

SLC1B1 polimorfizmi:

Atorvastatin dahil olmak üzere tüm HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin hepatik alımında OATP1B1 transporteri rol oynamaktadır. SLC1B1 polimorfizmi olan hastalarda atorvastatine artmış maruziyet riski söz konusudur; bu da artmış rabdomiyoliz riskine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4). OATP1B1'i kodlayan gende (SLC1B1 c.521CC) polimorfizm, atorvastatine maruziyetin (EAA) bu genotip varyantının (c.521TT) bulunmadığı bireylere kıyasla 2,4 kat artmasıyla ilişkilidir. Bu hastalarda atorvastatinin hepatik alımında genetik bozulma da olasıdır. Etkililik açısından olası sonuçlar bilinmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Amlodipin ile atorvastatinin sabit kombinasyonu ile klinik öncesi çalışma yapılmamıştır. Amlodipine ilişkin klinik öncesi veriler güvenlik, farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksikite veya karsinogenik potansiyel konusunda geleneksel çalışmalar temelinde, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Amlodipinle yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, sıçanlarda doğurma süresinde artış olduğu ve perinatal mortalitenin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Atorvastatin, sıçanlarda genotoksik (*in vitro* ve *in vivo*) ya da karsinogenik bulunmamıştır. Farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada; erkeklerde hepatoselüler adenom ve dişilerde hepatoselüler karsinom insidansları, EAA₍₀₋₂₄₎ temelinde sistemik maruziyetin insanlardaki en yüksek dozdan 6-11 kat daha yüksek olduğu maksimum dozda artmıştır. Hayvan çalışmalarında, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin embriyo ve fetus gelişimini etkileyebildiği yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Anne hayvanlara 20 mg/kg/günden yüksek dozlarda (klinik sistemik maruziyet) atorvastatin uygulanması sırasında sıçan yavrusunun gelişimi gecikmiş ve post-natal sağkalım azalmıştır. Sıçan sütünde atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin konsantrasyonu, anne hayvanın plazmasındakine neredeyse eşit olmuştur. Atorvastatin, 175 ve 225 mg/kg/gün dozlara kadar, sırasıyla erkek veya dişi fertilitelerini etkilememiştir ve teratojenik etki göstermemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında, mg/kg bazında insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun yaklaşık 50 katında doğum tarihinde gecikme, doğum süresinde uzama ve yavruların sağkalımında azalma saptanmıştır.

Fertilitede bozulma

10 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (mg/m² bazında insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun 8 katı) amlodipin uygulanan sıçanlarda (erkeklerde 64 gün ve dişilerde 14 gün (çiftleşmeden önce)) fertilite üzerinde herhangi bir etki olmamıştır. Erkek sıçanlara mg/kg bazında insan dozu ile karşılaştırılabilir bir dozda 30 gün boyunca amlodipin besilat uygulanan diğer bir sıçan çalışmasında, plazma follikül stimulan hormon ve testosteron düzeylerinin düştüğü ve sperm dansitesinde ve matür spermatid ve Sertoli hücrelerinin sayısında azalma olduğu saptanmıştır.

Karsinogenez ve mutajenez

Diyetteki amlodipin ile iki yıl boyunca 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg/günlük dozaj seviyelerini sağlamak için hesaplanan konsantrasyonlarda tedavi edilen sıçanlar ve fareler karsinogenisite bulgusu göstermemiştir. En yüksek doz (farelerde benzer şekilde ve sıçanlarda mg/m2 bazında önerilen maksimum 10 mg'lık klinik dozun iki katı*), sıçanlar için değil ancak fareler için maksimum tolere edilen doza yakındır.

Mutajenisite çalışmaları, gen veya kromozom seviyelerinde ilaçla ilgili herhangi bir etki göstermemiştir.

* 50 kg'lık hasta ağırlığına dayanarak

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Laktoz monohidrat DC

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry II 85G32330 Yellow içeriği:

- Talk
- Titanyum dioksit (E 171)
- Polietilenglikol
- Lesitin (soya) (E 322)
- Sarı demir oksit (E 172iii)
- Kinolin sarısı alüminyum lake (E 104)
- Polivinil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C’ nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum /Alüminyum blister ambalaj;

Blister şeritler içinde 30 ve 90 tabletlik kutular.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 482 24 78

e-mail: info@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARALARI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.11.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜBÜN YENİLENME TARİHİ