KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDYN 20 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Atorvastatin kalsiyum trihidrat (20 mg atorvastatine eşdeğer) 21.69 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 3.00 mg
Kroskarmelloz sodyum 20.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, oval, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hiperkolesterolemi
Diyete ve farmakolojik olmayan diğer yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemi, heterozigot hiperkolesterolemi veya kombine (karma) hiperlipidemili yetişkinlerde, adölesanlarda ve 10 yaş ve üstü çocuklarda yükselmiş total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliseridin düşürülmesinde endikedir. HDL kolesterolü yükseltir ve LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarını düşürür.

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hasta CARDYN tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyete girmelidir ve bu diyeti CARDYN tedavisi sırasında da devam ettirmelidir. Doz aralığı günde bir defa 10 ila 80 mg'dır. CARDYN günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir. CARDYN ile 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.

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.

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi
Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların çoğu 80 mg'lık atorvastatin dozuna %15'in üzerinde bir LDL-K düşmesi ile birlikte yanıt vermiştir (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik).

Lipid düşürücü terapi ile eşzamanlı kullanımı
Aditif etki sağlamak için CARDYN, safra asidi bağlayan bir reçine ile birlikte kullanılabilir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile fibratların (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kombinasyonundan genellikle kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4, İskelet Kasına Etkileri ve 4.5).

Siklosporin, klaritromisin ya da ritonavir ile saquinavir veya lopinavir ile ritonavir kombinasyonu kullanan hastalarda dozaj
Siklosporin kullanan hastalarda, terapi günde 10 mg CARDYN ile sınırlandırılmalıdır. Klaritromisin kullanan ya da ritonavir ile saquinavir veya lopinavir ile ritonavir kombinasyonu kullanan HIV'li hastalarda, 20 mg'ı geçen atorvastatin dozlarında, gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması ya da geçici bir süre atorvastatin kullanımının durdurulması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4, İskelet Kasına Etkileri ve 4.5).

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği, 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 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.

Pediyatrik Hastalarda (10-17 yaş) Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi:
CARDYN'nin tavsiye edilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır; tavsiye edilen maksimum dozu günde 20 mg'dır (bu hasta popülasyonunda 20 mg'ın üzerindeki dozlar ve kombine tedavi çalışılmamıştır). Doz, önerilen tedavi hedefine göre bireyselleştirilmelidir (Bkz. Bölüm 5). Ayarlamalar en az 4 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Emniyet ve etkinlik açısından tavsiye edilen dozlarda, yaşlı hastalar ile genel popülasyon arasında hiç bir farklılık gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Atorvastatin, bu ilacın herhangi bir komponentine aşırı duyarlılığı olan, aktif karaciğer hastalığı olan veya devamlı olarak normal üst limiti 3 kat aşan açıklanamayan serum transaminaz yükselmesi olan hastalarda, hamile, emziren ve uygun kontraseptif yöntemleri kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.
Atorvastatin, çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda, sadece gebe kalması büyük ölçüde mümkün görülmeyenlerde ve fetüse olabilecek potansiyel zararlar konusunda bilgilendirildiğinde kullanılmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğere etkileri:
Aynı sınıfa dahil diğer lipid düşürücü ajanlarda olduğu gibi, atorvastatin tedavisini takiben serum transaminazlarında orta derecede yükselmeler (normal üst limitinin (ULN) 3 katından daha fazla) rapor edilmiştir. Hem pazarlama öncesi hem de pazarlama sonrasında atorvastatinin 10, 20, 40 ve 80 mg dozları ile yapılan klinik çalışmalarda, karaciğer fonksiyonları izlenmiştir.
Atorvastatin alan hastaların % 0.7'sinde serum transaminazlarında sürekli yükselme (normal üst limitin 3 katından fazla olmak üzere, iki veya daha fazla durumda) gözlenmiştir. Bu anormalliklerin insidansı 10, 20, 40 ve 80 mg dozlar için sırasıyla % 0.2, % 0.2, % 0.6 ve % 2.3 olmuştur. Bu artışlara genelde sarılık veya diğer klinik belirti ve semptomlar eşlik etmemiştir. Atorvastatin dozu azaltıldığında, ilaç tedavisine ara verildiğinde veya tedavi kesildiğinde transaminaz seviyeleri tedavi öncesi değerlere dönmüştür. Hastaların çoğu daha düşük dozda atorvastatin ile tedaviye sekelsiz devam edebilmiştir.
Tedavinin başlatılmasından önce, başlatılmasından ve doz ayarlamalarından 12 hafta sonra ve periyodik olarak (örn. yılda 2 kez) karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer hasarını düşündüren belirti ya da semptom gelişen hastalara karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer enzim değişiklikleri genellikle atorvastatin tedavisinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Artan transaminaz seviyeleri olan hastalar anormallik(ler) düzelene kadar takip edilmelidir. ALT veya AST'de normal üst sınırın 3 katından fazla bir artışın sürmesi halinde doz azaltılması veya atorvastatinin kesilmesi önerilir. Atorvastatin transaminaz seviyelerinde yükselmeye sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).
Atorvastatin önemli miktarlarda alkol kullanan ve/veya bir karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Aktif karaciğer hastalığı veya açıklanamayan sürekli transaminaz yükselmesi olanlarda atorvastatin kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

İskelet kasına etkileri:
Atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda miyalji bildirilmiştir. Belirgin olarak yüksek CPK seviyeleri (normal üst limitin (ULN) 10 katından fazla) ortaya çıkarsa ya da miyopati teşhis edilir veya bundan şüphelenilirse, atorvastatin tedavisi kesilmelidir. Miyopati riski bu sınıfa ait ilaçlar ile beraber siklosporin, fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), eritromisin, niasin veya azol antifungaller kullanıldığında artar. Bu durumda periyodik kreatin fosfokinaz ölçümleri düşünülmelidir. Bahsi geçen ürünlerle eş zamanlı atorvastatin kullanımı durumunda düşük başlangıç ve devam dozları dikkate alınmalıdır. Fusidik asit tedavisi sırasında atorvastatin kullanımına geçici olarak ara verilmesi düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.5).
Atorvastatin kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselmeye sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).
Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi nadir vakalarda, miyoglobinüriye sekonder akut böbrek bozukluğu ile beraber rabdomiyoliz bildirilmiştir. Böbrek bozukluğu hikayesi, rabdomiyoliz gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Böyle hastalar; iskelet kasına etkileri için yakından izlenmelidir. Akut, miyopatiyi düşündürecek ciddi durumları olan hastalarda veya rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği oluşma eğilimini artıracak predispozan bir faktörü (örneğin, ciddi akut enfeksiyon, hipotansiyon, önemli cerrahi müdahale, travma, ciddi metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları ve kontrol edilemeyen krizler) olan hastalarda atorvastatin tedavisi geçici olarak veya tamamen kesilmelidir.

Endokrin etkileri:
HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol sentezine karışır ve teorik olarak adrenal ve/veya gonadal steroid üretimini etkiliyor olabilirler. Klinik çalışmalar atorvastatinin bazal plazma kortizol düzeyini azaltmadığını veya adrenal rezervini zayıflatmadığını göstermiştir. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin erkek fertilitesi üzerindeki etkileri yeterli sayıda hasta üzerinde çalışılmamıştır. Eğer varsa, premenopozal kadınlarda pitüiter-gonadal eksen üzerindeki etkiler bilinmemektedir. Eğer HMG-KoA redüktaz inhibitörü, ketokonazol, spironolakton ve simetidin gibi endojen steroid hormonların seviyelerini veya aktivitesini düşürebilecek ilaçlarla birlikte kullanılırsa uyarılar dikkate alınmalıdır.

Hemorajik inme:
Koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan fakat son 6 ay içinde inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve 80 mg atorvastatin alan 4731 hastada yapılan bir klinik çalışmanın post-hoc analizine göre,

atorvastatin 80 mg grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hemorajik inme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (33 plaseboya karşı 55 atorvastatin). Başlangıçta hemorajik inmesi olan hastalar, reküran hemorajik inme açısından daha fazla risk altında gibi görünmektedir (2 plaseboya karşı 7 atorvastatin). Bununla birlikte atorvastatin 80 mg ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir tip inme (Atorvastatin ile 265'e karşı plaseboda 311) ve KKH'na bağlı olay (123'e karşı 311) daha düşük oranda görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.1, Tekrarlayan İnme).

Hasta için uyarılar:
Özellikle halsizlik veya ateş ile beraber görünen açıklanamayan kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığı olması durumunda hastaların durumu ivedilikle bildirmeleri öğütlenmelidir.

Pediyatrik kullanım:
10-17 yaş arasında heterozigot ailesel hiperkolesteremili hastalarda güvenlik ve etkinlik; 6 ay süreli kontrollü bir klinik deneyde değerlendirilmiştir. Atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda genellikle plasebo verilen hastalarınkine benzer bir advers deneyim profili görülmüştür; en sık görülen advers deneyimler, nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, enfeksiyonlardır. Bu hasta popülasyonunda 20 mg üzeri dozlar çalışılmamıştır. Bu sınırlı kontrollü çalışmada, erkeklerde büyüme veya seksüel gelişme ile kızlarda menstrual siklus uzunluğu üzerine hiçbir kaydedilebilir etki olmamıştır. Ergen kızlara CARDYN tedavisi uygulanırken uygun bir kontraseptif yöntem tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.6). Atorvastatin, ergenlik öncesi veya 10 yaşından küçük hastaları kapsayan kontrollü klinik deneylerde incelenmemiştir.

Geriyatrik kullanım:
Atorvastatinin plazma konsantrasyonları sağlıklı yaşlılarda (65 yaş ve üstü) genç yetişkinlere göre daha yüksektir (Cmaks için yaklaşık %40 ve EAA için yaklaşık % 30). LDL-K düşüşü, eşit dozda atorvastatin verilen daha genç hasta populasyonlarında görülen oranlarla benzer olmuştur (Bkz. Bölüm 5.2).

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

Bu tıbbi ürün sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HMG-KoA redüktaz inhibitörleriyle tedavi sırasında; siklosporin, fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), niasin veya sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin (örneğin, eritromisin, klaritromisin (aşağıya bakınız) ve azol antifungalleri) birlikte uygulanması miyopati riskini arttırmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4, İskelet Kasına Etkileri).

Atorvastatinin plazma konsantrasyonunu arttıran ilaç alan hastalarda atorvastatin günlük başlangıç dozu 10 mg olmalıdır. Siklosporin, klaritromisin ve itrakonazol alınması halinde daha düşük bir maksimum atorvastatin dozu kullanılmalıdır.

Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri:
Atorvastatin sitokrom P450 3A4 ile metabolize edilir. Atorvastatinin sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Etkileşimin derecesi ve etkinin artması sitokrom P450 3A4 üzerindeki etkinin değişkenliğine bağlıdır.

<u>Taşıyıcı inhibitörleri:</u>
Atorvastatin ve metabolitleri OATP1B1 taşıyıcılarının substratlarıdır. OATP1B1 inhibitörleri (örn.

Siklosporin) atorvastatinin biyoyararlanımını arttırır. 10 mg atorvastatin ve 5.2 mg/kg/gün siklosporinin eş zamanlı kullanımı açığa çıkan atorvastatinde 7.7 kat artışa sebep olmuştur.
Atorvastatin ile siklosporinin beraber kullanımı durumunda, atorvastatinin dozu 10 mg'ı geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4, İskelet Kasına Etkileri).

Eritromisin/klaritromisin:
Sitokrom P450 3A4'ün bilinen inhibitörleri olan eritromisinin (günde 4 kez, 500 mg) veya klaritromisinin (günde 2 kez 500 mg) atorvastatin ile birlikte uygulanması, yüksek plazma atorvastatin konsantrasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4, İskelet Kasına Etkileri). Klaritromisinin atorvastatin ile birlikte uygulanması gerektiğinde atorvastatinin idame dozu günlük 20 mg'ı geçmemelidir.

Proteaz İnhibitörleri:
Atorvastatin ve sitokrom P450 3A4'ün bilinen inhibitörleri olan proteaz inhibitörlerinin birlikte kullanılması, atorvastatin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanmıştır.

Diltiazem hidroklorid:
Atorvastatin (40 mg) ve diltiazemin (240 mg) birlikte kullanılması, atorvastatin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanmıştır.

Simetidin:
Simetidin ile etkileşim çalışması yapılmış ve klinik olarak anlamlı hiçbir etkileşim görülmemiştir.

İtrakonazol:
Atorvastatin (20-40mg) ile itrakonazolun (200 mg) eş zamanlı kullanımı atorvastatinin EAA değerlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. İtrakonazolün atorvastatin ile birlikte uygulanması gerektiğinde atorvastatinin idame dozu günlük 40 mg'ı geçmemelidir.

Greyfurt Suyu:
Greyfurt suyu içerisinde bulunan bazı maddeler CYP3A4'ü inhibe eder ve özellikle fazla tüketilirse (>1.2 litre/günde) atorvastatinin plazma konsantrasyonunun artmasına sebep olur.

Sitokrom P450 3A4 indükleyicileri:
Atorvastatinin sitokrom P450 3A4 indükleyicileri ile (ör. Efavirenz, rifampin) birlikte uygulanması, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında değişik oranlarda azalmaya neden olabilir. Rifampinin çift yönlü etki mekanizması nedeniyle, (sitokrom P450 3A4 indüksiyonu ve hepatosit alım transporteri OATP1B1 inhibisyonu), atorvastatinin rifampinle birlikte alınması önerilmektedir. Çünkü rifampin alımından sonra atorvastatinin gecikmeli alınması, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olmaktadır.

Antasitler:
Magnezyum ve alüminyum hidroksit içeren bir oral antasit süspansiyonun atorvastatinle birlikte uygulanması atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık %35 azaltmıştır, bununla birlikte LDL-K düşme oranı değişmemiştir.

Antipirin:
Atorvastatin, antipirin farmakokinetiğini etkilemez. Bu sebeple aynı sitokrom izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşim beklenmez.

Kolestipol:
Kolestipol atorvastatinle birlikte uygulandığında atorvastatinin plazma konsantrasyonları daha düşük olmuştur (yaklaşık %25). Bununla birlikte, atorvastatin ve kolestipolün birlikte uygulandığında görülen LDL-K azalması, ilaçlardan herhangi biri tek başına verildiğinde görülenden daha fazla olmuştur.

Digoksin:

Atorvastatin 10 mg ve digoksinin multipl dozlarının birlikte uygulanması, kararlı hal plazma digoksin konsantrasyonlarını etkilememiştir. Ancak günde 80 mg atorvastatin uygulamasını takiben, digoksin konsantrasyonları yaklaşık %20 artmıştır. Digoksin alan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Azitromisin:
Günde tek doz 10 mg atorvastatin ile günde tek doz 500 mg azitromisinin beraber uygulanması sonucunda atorvastatinin plazma konsantrasyonları değişmemiştir.

Oral kontraseptifler:
Noretindron ve etinil östradiol içeren bir oral kontraseptifle birlikte uygulama, noretindron ve etinil östradiole ait EAA değerlerinde sırasıyla yaklaşık %30 ve %20 artışa sebep olmuştur. Atorvastatin kullanan bir kadın için oral kontraseptif dozları seçilirken, bu artmış konsantrasyonlar göz önüne alınmalıdır.

Varfarin:
Atorvastatin kronik varfarin tedavisi gören hastalara verildiğinde, protrombin zamanı üzerine klinik olarak belirgin bir etkide bulunmadığı gözlenmiştir. Ancak varfarin kullanan hastaların CARDYN kullanması gerektiğinde, hastalar yakından takip edilmelidir.

Amlodipin:
Sağlıklı bireylerde yapılan ilaç etkileşimleri çalışmasında, 80 mg atorvastatin ve 10 mg amlodipinin beraber kullanımında açığa çıkan atorvastatindeki %18'lik artış klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Fusidik asit:
Atorvastatin ve fusidik asit ile etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da, pazarlama sonrası deneyimlerde bu kombinasyon ile rabdomiyoliz gibi şiddetli kas problemleri rapor edilmiştir. Hastalar yakından izlenmelidir ve atorvastatin tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülebilir.

Birlikte kullanılan diğer ilaçlar:
Antihipertansif ajanlar ile ve östrojen replasman tedavilerinde atorvastatinin beraber kullanıldığı klinik çalışmalarda, klinik olarak önemli istenmeyen etkileşimlere ait kanıtlar bildirilmemiştir. Tüm spesifik ajanlara ait etkileşim çalışmaları mevcut değildir.

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 olan kadınlarda, sadece gebe kalması büyük ölçüde mümkün görülmeyenlerde ve fetüse olabilecek potansiyel zararlar konusunda bilgilendirildiğinde kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Atorvastatin gebelikte kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
Atorvastatin laktasyon döneminde kontrendikedir. Bu ilacın insan sütü ile itrah edilip edilmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, atorvastatin kullanan kadınlar emzirmemelidirler (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilite
Bkz. Bölüm 5.3.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Atorvastatin alan hastaların araç sürme ve tehlikeli makineleri kullanma yeteneklerinde herhangi bir bozulma olacağını düşündüren bildirilmiş hiçbir advers olay yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Atorvastatin genelde iyi tolere edilir. Advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif ve geçici olmuştur. 16.066 hastanın ortalama 53 hafta tedavi edildiği plasebo kontrollü (8.755 atorvastatin'e karşı 7.311 plasebo) klinik çalışma veri tabanında advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranları atorvastatin grubunda %5.2, plasebo grubunda ise %4 olmuştur.

Plasebo-kontrollü klinik çalışmalara katılan hastalarda bildirilen, atorvastatin tedavisi ile ilişkili en sık görülen (%1 veya daha fazla) advers etkiler aşağıdaki gibidir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Nazofaranjit

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Faringolaringeal ağrı, epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, dispepsi, bulantı, gaz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: Artralji, ekstremitelerde ağrı, kas-iskelet ağrısı, kas krampları, miyalji, eklemlerde şişme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Asteni

Araştırmalar: Anormal karaciğer fonksiyon test sonuçları, kan kreatin fosfokinaz değerlerinde artış

Atorvastatin kullanmakta olan hastaların %1.3'ünde yükselmiş serum ALT seviyeleri bildirilmiştir. Atorvastatin tedavisi gören 2483 hastanın 19'unun (%0.8) serum ALT seviyelerinde klinik olarak anlamlı artış görülmüştür. Bu durum 19 hastanın tamamında doza bağlı ve reversibl olmuştur. Bu artış 10 vakada, tedaviye başlanmasından sonra 12 hafta içinde gözlemlenmiştir. Aynı artış yalnızca 1 vakada 36 hafta sonra görülmüş ve yalnızca 1 hastada hepatit olasılığını düşündüren semptomlar gözlemlenmiştir. Bu 19 vakanın yalnızca 9'unda tedavi sonlandırılmıştır.

Yükselmiş serum CPK seviyeleri (normal üst sınırdan 3 kat veya daha fazla), diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalardaki %3.1 oranı ile karşılaştırıldığında, atorvastatin kullanmakta olan 2452 hastanın 62'sinde (%2.5) görülmüştür. Normal üst aralığın 10 katı seviyeler atorvastatin tedavisi uygulanan hastaların yalnızca 11'inde (%0.4) görülmüştür. Bu 11 hastanın yalnızca 3'ünde (%0.1) eşzamanlı olarak kas ağrısı, dokunmaya karşı hassasiyet veya bitkinlik mevcuttur.

Atorvastatin klinik araştırmalarında ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın (≥%10); yaygın (≥%1 ila <%10); yaygın olmayan (≥%0.1 ila <%1); seyrek (≥0.01 ila <%0.1); çok seyrek (<%0.01) olmak üzere aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın: Alerjik reaksiyonlar (anaflaksi dahil)

Endokrin hastalıklar
Yaygın olmayan: Alopesi, hiperglisemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uykusuzluk
Yaygın olmayan: Unutkanlık, kabus görme

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, parestezi, hipoestezi
Yaygın olmayan: Periferal nöropati
Çok seyrek: Tat duyusu bozukluğu

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme
Çok seyrek: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Kulak çınlaması
Çok seyrek: Duyma kaybı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Konstipasyon, gaz, dispepsi, bulantı, diyare
Yaygın olmayan: Anoreksi, kusma, pankreatit, abdominal rahatsızlık
Seyrek: Geğirme

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Hepatit, kolestatik sarılık
Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi
Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, büllü döküntüler (eritema multiforma, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Miyalji, artralji
Yaygın olmayan: Miyopati, kas krampları, boyun ağrısı
Seyrek: Miyozit, rabdomiyoliz, kas güçsüzlüğü
Çok seyrek: Tendon rüptürü

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: İmpotans
Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar
Yaygın: Asteni, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, bitkinlik
Yaygın olmayan: Keyifsizlik, kiloda artış
Seyrek: Periferal ödem, pireksi

Araştırmalar
Seyrek: idrarda pozitif beyaz kan hücreleri
Aşağıdaki advers olaylar bazı statinler ile bildirilmiştir:

- Uyku bozukluğu, uykusuzluk ve kabus görme dahil
- Hafıza kaybı

- Seksüel disfonksiyon
- Depresyon
- Nadir interstisyal akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem tedavide (bkz. Bölüm 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Atorvastatinin doz aşımı için spesifik tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımının oluşması halinde, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gereken destekleyici tedbirler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve CPK seviyeleri izlenmelidir. Plazma proteinlerine fazlaca ilaç bağlanmasına bağlı olarak hemodiyalizin atorvastatin klerensini anlamlı olarak arttırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler İlaçlar, Serum Lipid Düşürücü İlaçlar, HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri

ATC Kodu: C10AA05
Atorvastatin 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A'nın (HMG-KoA), kolesterolü de içeren sterollerin bir prekürsörü olan mevalonata dönüşmesinden sorumlu hız sınırlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktazın selektif, kompetitif bir inhibitörüdür. Homozigot ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, hiperkolesteroleminin ailesel olmayan tipleri ve karma dislipidemisi olan hastalarda atorvastatin total-K, LDL-K ve apoB'yi düşürür. Atorvastatin ayrıca VLDL-K ve trigliseridi düşürür ve HDL-K'da değişken artışlar meydana getirir.

Trigliseridler ve kolesterol, karaciğerde VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) yapısına katılarak periferik dokulara taşınmak üzere plazmaya salınır. LDL (düşük dansiteli lipoprotein) VLDL'den oluşur ve esas olarak yüksek afiniteli LDL reseptörü üzerinden katabolize olur. VLDL, IDL ve kalıntıları içeren kolesterol ile zenginleştirilmiş trigliseridden zengin lipoproteinlerde, LDL gibi aterosklerozu arttırabilir. Artmış plazma trigliseridleri, sıklıkla, düşük HDL kolesterol seviyeleri ve küçük LDL partikülleri ile beraber üçlü bir ortamda bulunur, bu duruma koroner kalp hastalığı için non-lipid metabolik risk faktörleri eşlik eder. Total plazma trigliseridlerinin tek başlarına koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmemiştir.

Atorvastatin HMG-KoA redüktazı inhibe ederek plazma kolesterolü ve LDL düzeylerini düşürür, karaciğerdeki kolesterol sentezini azaltır ve hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını artırarak LDL alımı ve katabolizmasını artırır.

Atorvastatin LDL üretimini ve LDL partiküllerinin sayısını azaltır, dolaşımdaki LDL partiküllerinin kalitesinde yararlı bir değişimle beraber LDL reseptör aktivitesinde büyük ve devamlı bir artış sağlar. Atorvastatin total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, apo B, trigliseridleri düşürür, HDL kolesterolü artırır. Atorvastatin, disbetalipoproteinemili hastalarda IDL kolesterolü (orta dansiteli lipoprotein) düşürür.

Bir doz-yanıt çalışmasında, atorvastatin (10-80 mg) total kolesterolü (%30-%46), LDL kolesterolü (%41-%61), apo B'i (%34-%50) ve trigliseridi (%14-%33) azaltmıştır. Bu sonuçlar, heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi, hiperkolesteroleminin ailesel olmayan tipleri ve kombine hiperkolesterolemisi olan hastalardaki sonuçlar ile (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastaları da dahil) uyumludur.

Atorvastatin 10-80 mg ile yapılmış 24 kontrollü çalışmadaki Fredrickson tip IIa ve IIb hiperlipoproteinemi hastalarının toplu olarak analizi, bu hastalarda total kolesterol, LDLkolesterol, trigliserid düzeylerinde ve total-K/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranlarında başlangıca göre tutarlı olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Ayrıca atorvastatin (10-80 mg), dozdan bağımsız bir şekilde HDL-K'de ortalama %5.1-8.7 oranında artış sağlamıştır.

Atorvastatin ve bazı metabolitleri insanda farmakolojik olarak aktiftir. Atorvastatinin en önemli etki merkezi, kolesterol sentezinin ve LDL klerensinin yapıldığı esas merkez olan karaciğerdir. LDL-K düşüşü, sistemik ilaç konsantrasyonundan daha çok ilaç dozu ile ilişkilidir. Terapötik cevap göz önüne alınarak ilaç dozu kişiye göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi

Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması Lipid Azaltma Kolunda (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA), atorvastatinin ölümcül ve ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı üzerindeki etkisi; daha önce miyokard enfarktüsü veya anjina tedavisi öyküsü olmayan ve total kolesterol düzeyi < 251 mg/dL olan 40-80 yaş arasındaki (ortalama 63 yaş) 10305 hipertansif hastada değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm hastalarda şu kardiyovasküler risk faktörlerinden en az üçü mevcuttur: erkeklerde, >55 yaş, sigara kullanımı, diyabet, birinci derece akrabada KKH öyküsü, TK:HDL oranı >6, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, geçirilmiş serebrovasküler olay, spesifik EKG anomalisi, proteinüri/albuminüri. Bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, hastalar antihipertansif terapi ile tedavi edilmişlerdir (Hedef kan basıncı diyabetik olmayan hastalarda <140/90 mmHg, diyabetik hastalarda <130/80 mmHg) ve günde 10 mg atorvastatin (n=5168) veya plasebo (n=5137) kollarına randomize edilmişlerdir. Her iki tedavi kolunda da iyi kan basıncı kontrolü sağlanan bu çalışmanın ara analizinde, atorvastatin tedavisi uygulanan grupta sağlanan kardiyovasküler olay riskindeki azalmanın plasebo grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık eşiğini aşması sebebiyle çalışma, planlanan süreden (5 yıl) daha erken (3.3 yıl) sonlandırılmıştır.

ASCOT çalışmasında atorvastatin aşağıdaki olayların sıklığını anlamlı ölçüde azaltmıştır:

Olay	Risk azalması (%)	Olay sayısı (atorvastatin'e karşı plasebo)	P değeri
Koroner olaylar (ölümcül KKH + ölümcül olmayan MI)	%36	100 ve 154	0.0005
Total kardiyovasküler olaylar ve revaskülarizasyon girişimleri	%20	389 ve 483	0.0008
Total koroner olaylar	%29	178 ve 247	0.0006
Ölümcül ve ölümcül olmayan inme*	%26	89 ve 119	0.0332

*Ölümcül ve ölümcül olmayan inmelerdeki azalma, önceden belirlenmiş anlamlılık derecesine (p=0.01)ulaşmamış olsa da; %26'lık bir rölatif risk azalmasıyla olumlu bir eğilim göstermektedir.

Risk azalması yaş, sigara kullanımı, obezite ve renal fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak tutarlıdır.

Gruplar arasında total mortalite (p=0.17) ve kardiyovasküler mortalite (p=0.51) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Atorvastatin Diyabet İşbirliği Çalışmasında (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS), atorvastatinin ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi, kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan, LDL ≤ 160 mg/dL ve trigliserid ≤ 600 mg/dL olan, 40-75 yaş arasındaki 2838 tip 2 diyabet hastasında değerlendirilmiştir.

Ayrıca tüm hastalarda şu risk faktörlerinden en az biri mevcuttur: hipertansiyon, sigara kullanımı, retinopati, mikroalbuminüri veya makroalbuminüri. Bu randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada ortalama 3.9 yıllık izlem süresince hastalar günlük 10 mg atorvastatin (n=1428) ya da plasebo (n=1410) ile tedavi edilmişlerdir.

Atorvastatin tedavisinin primer sonlanım noktası üzerindeki etkisi önceden belirlenmiş olan etkinlik sebebiyle sonlandırma kuralına eriştiğinden, CARDS beklenenden 2 yıl önce sonlandırılmıştır.

CARDS çalışmasında atorvastatinin mutlak ve göreceli risk azaltımı etkisi aşağıdaki gibidir:

Olay	Göreceli Risk Azaltımı (%)	Olay Sayısı (atorvastatin ve plasebo ile)	P değeri
Majör kardiyovasküler olaylar [ölümcül ve ölümcül olmayan AMI, sessiz MI, akut KKH ölümü, kararsız angina, KABG, PTKA, revaskülarizasyon, inme]	%37	83 ve 127	0.0010
MI (ölümcül ve ölümcül olmayan AMI, sessiz MI)	%42	38 ve 64	0.0070
İnme (ölümcül ve ölümcül olmayan)	%48	21 ve 39	0.0163

AMI = akut miyokard enfarktüsü; KABG = koroner arter baypas greft; KKH = koroner kalp hastalığı; MI = miyokard enfarktüsü; PTKA = perkütan transluminal koroner anjiyoplasti. Tedavinin etkisinde hastanın cinsiyeti, yaşı ya da başlangıç LDL-K düzeylerine bağlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Mortalite oranları açısından olumlu bir rölatif risk azalması eğilimi görülmüştür (%27'lik azalma [plasebo grubunda 82 ölüme karşılık tedavi kolunda 61 ölüm (p=0.0592)]. Her iki grupta toplam advers olay ve ciddi advers olay sıklığı benzer olmuştur.

Ateroskleroz

Agresif Lipid Düşürme ile Aterosklerozun Durdurulması Çalışmasında (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study, REVERSAL), atorvastatin 80 mg ve pravastatin 40 mg'ın koroner ateroskleroz üzerindeki etkisi, koroner kalp hastalığı olan hastalarda anjiyografi sırasında intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile değerlendirilmiştir. Bu randomize, çift kör, çok merkezli, kontrollü klinik çalışmada, 502 hastaya başlangıçta ve 18. ayda IVUS uygulanmıştır. Bu çalışmada atorvastatin kolunda (n=253) ateroskleroz progresyonu görülmemiştir. Başlangıca göre toplam aterom hacmindeki ortalama değişiklik oranı (primer çalışma kriteri), atorvastatin grubunda (n=253) %-0.4 (p=0.98) ve pravastatin grubunda (n=249) %+2.7 (p=0.001) olmuştur. Pravastatin ile karşılaştırıldığında, atorvastatinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.02).
Atorvastatin grubunda LDL-K başlangıçtaki 150 mg/dL ± 28'den ortalama 78.9 mg/dL ± 30'a düşmüştür ve pravastatin grubunda LDL-K başlangıçtaki 150 mg/dL ± 26'dan ortalama 110 mg/dL ± 26'ya düşmüştür (p<0.0001). Atorvastatin aynı zamanda ortalama TK'ü %34.1 oranında (pravastatin: %-18.4, p<0.0001), ortalama TG düzeyini %20 oranında (pravastatin: %-6.8, p<0.0009) ve ortalama apolipoprotein B'i %39.1 oranında (pravastatin: %-22.0, p<0.0001) anlamlı ölçüde azaltmıştır. Atorvastatin ortalama HDL-K'ü %2.9 arttırmıştır (pravastatin: %+5.6, p=anlamlı değil). Atorvastatin grubunda CRP'de %36.4'lük ortalama azalma olmuştur, buna karşılık pravastatin grubundaki azalma %5.2 olmuştur (p<0.0001).
İki tedavi grubunun güvenlik ve tolerabilite profilleri birbirine benzer olarak gözlenmiştir.

Tekrarlayan İnmenin Önlenmesi

Kolesterol Seviyelerinin Agresif Olarak Düşürülmesi Yoluyla İnmenin Önlenmesi (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) çalışmasında günde 80 mg atorvastatin veya plasebonun inme üzerindeki etkisi, son 6 ay içinde inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü bulunmayan 4731 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Hastaların % 60'ı erkek, yaşları 21-92 arasında (ortalama 63 yaş) ve ortalama başlangıç LDL düzeyi 133 mg/dL idi. Ortalama izlem süresi 4.9 yıl olan bu çalışmada tedavi sonrası ortalama LDL-K düzeyleri atorvastatin grubunda 73 mg/dL, plasebo grubunda ise 129 mg/dL olmuştur.
Atorvastatin 80 mg, plasebo ile karşılaştırıldığında primer sonlanım noktası olan ölümcül ve ölümcül olmayan inme riskini % 15 oranında azaltmıştır (HR 0.85; %95 CI, 0.72-1.00; p=0.05 veya başlangıç faktörleri için yapılan ayarlamadan sonra 0.84; % 95 CI, 0.71-0.99; p=0.03). Atorvastatin 80 mg

tedavisi, major koroner olayların (HR 0.67; %95 CI, 0.51- 0.89; p=0.06), herhangi bir KKH olayının (HR 0.60; %95 CI, 0.48-0.74; p<0.001) ve revaskülarizasyon girişimlerinin (HR 0.57; %95 CI, 0.44-0.74; p<0.001) riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır.
Post-hoc analizine göre, atorvastatin 80 mg plasebo ile karşılaştırıldığında iskemik inme sıklığını azaltmış (218/2365, % 9.2' ye karşı 274/2366, %11.6, p=0.01) ve hemorajik inme sıklığını arttırmıştır (55/2365, %2.3' e karşı 33/2366, %1.4, p=0.02). Ölümcül hemorajik inme sıklığı gruplar arasında benzerdir (17 atorvastatine karşı 18 plasebo). Atorvastatin 80 mg ile kardiyovasküler olay riskinde azalma, çalışmaya hemorajik inme ile giren ve tekrarlayan hemorajik şoku olan (7 atorvastatine karşı 2 plasebo) hastalar hariç tüm hasta gruplarında görülmüştür.
Atorvastatin 80 mg ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir tip inme (265 atorvastatine karşı 311 plasebo) ve KKH olayları (123 atorvastatine karşı 204 plasebo) daha az sayıdadır. İki grup arasında total mortalite oranları (216 atorvastatine karşı 211 plasebo) benzer bulunmuştur. Toplam advers olay sıklığı açısından tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır.

Kardiyovasküler Olaylardan Sekonder Korunma
Yeni Hedefler Tedavi çalışmasında (Treating to New Targets, TNT), atorvastatin 80mg/gün'e karşın atorvastatin 10mg/gün'ün etkisi klinik olarak saptanmış koroner kalp hastası olan 10001 kişide (%94 beyaz, %81 erkek, %38 ≥ 65 yaş) değerlendirilmiştir ve bu hastalar 8 haftalık açık etiketli aktif çalışma sürecinin sonunda atorvastatin 10mg/gün ile <130mg/dL'lik LDL-K seviyesi hedefine ulaşmışlardır. Daha sonra hastalar atorvastatin 10 mg/gün ya da 80 mg/gün almak üzere randomize edilerek ortalama 4.9 yıl takip edilmişlerdir. 12. haftada ortalama LDL-K, TK, TG, non-HDL-K ve HDL-K seviyeleri atorvastatin 80 mg ile tedavi sırasında 73, 145, 128, 98 ve 47 mg/dL; atorvastatin10 mg ile ise 99, 177, 152, 129 ve 48 mg/dL olmuştur.

TNT çalışmasında, primer sonlanım noktası majör kardiyovasküler olaya (KKH nedeniyle ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, canlandırma yapılan arrest, ölümcül olan veya olmayan inme) kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Atorvastatin 80 mg/gün kolunda, atorvastatin 10 mg/gün kolu ile karşılaştırıldığında daha az oranda majör kardiyovasküler olay görülmüş (atorvastatin 80 mg/gün kolunda 434 olaya karşı atorvastatin 10 mg/gün kolunda 548 olay) ve atorvastatin 80 mg/gün tedavisi ile majör kardiyovasküler olaylarda %22 rölatif risk azalması elde edilmiştir (p=0.0002).

TNT çalışmasında atorvastatin 80 mg/gün tedavisi ile sağlanan risk azalması:

Önemli sonuç	**Atorvastatin 10 mg (N=5006)**		**Atorvastatin 80 mg (N=4995)**		**HR[a] (%95 Cl)**
BİRİNCİL SONUÇ*	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	
İlk majör kardiyovasküler olay	548	10.9	434	8.7	0.78(0.69,0.89)
Birincil sonucun bileşenleri					
Ölümcül olmayan, işlem gerektirmeyen MI	308	(6.2)	243	(4.9)	0.78 (0.66, 0.93)
İnme (ölümcül ve ölümcül olmayan)	155	(3.1)	117	(2.3)	0.75 (0.59, 0.96)
İKİNCİL SONUÇLAR**					
İlk KKY ile hastaneye yatma	164	(3.3)	122	(2.4)	0.74 (0.59, 0.94)
İlk KABG ya da diğer koroner revaskülarizasyon prosedürü [b]	904	(18.1)	667	(13.4)	0.72 (0.65, 0.80)

[a] Atorvastatin 80 mg: atorvastatin 10 mg
[b] diğer ikincil sonuçların bileşenleri
*majör kardiyovasküler sonuç (MCVE) = KKH'na bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, hayata döndürülen kardiyak arest, ölümcül ve ölümcül olmayan inme
**birincil sonuçlara dahil olmayan ikincil sonuçlar
HR = tehlike oranı; CI = güven aralığı; MI = miyokard enfarktüsü; KKY = konjestif kalp yetmezliği; KABG = koroner arter baypas greft
İkincil sonuçlar için güven aralığı çoklu karşılaştırmalara uyarlanmamıştır.

Tedavi grupları arasında tüm nedenlere bağlı mortalite açısından önemli bir fark saptanmamıştır: atorvastatin 10 mg/gün grubunda 282 (%5.6); 80 mg/gün grubunda 284 (%5.7). KKH ölümü ve

ölümcül inme bileşenleri dahil kardiyovasküler ölüm yaşayan hastaların oranı 10 mg atorvastatin grubuna göre 80 mg atorvastatin grubunda daha az olmuştur. Kardiyovasküler sebeple olmayan ölüm yaşayan hastaların oranı atorvastatin 80 mg grubunda atorvastatin 10 mg grubuna göre daha fazla olmuştur.

Atorvastatinin iskemik olaylar ve total mortalite üzerindeki etkileri, Agresif Kolesterol Azaltımı ile Miyokard İskemisinin Azaltılması (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering, MIRACL) çalışmasında incelenmiştir.

Bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya, 3.086 akut koroner sendromu (kararsız anjina ve Q dalgasız miyokard infarktüsü) hastası dahil edilmiştir. Ortalama 16 haftalık bir süre boyunca günde 80 mg atorvastatin veya plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Atorvastatin grubunda son LDL-K düzeyi 72 mg/dL, total-K 147 mg/dL, HDL-K 48 mg/dL ve TG 139 mg/dL bulunmuştur. Plasebo grubunda ise son LDL-K düzeyi 135 mg/dL, total-K 217 mg/dL, HDL-K 46 mg/dL ve TG 187 mg/dL bulunmuştur.

Atorvastatin, iskemik olay ve ölüm riskini %16 oranında anlamlı ölçüde azaltmıştır. Belgelenmiş miyokard iskemisi ile angina pektoris nedeniyle tekrar hastaneye yatış riski %26 oranında anlamlı bir şekilde azalmıştır.

Başlangıç LDL-K aralığının tümünde atorvastatin iskemik olay ve ölüm riskini benzer oranlarda azaltmıştır. Buna ek olarak, atorvastatin, Q dalgasız miyokard enfarktüsü ve kararsız anginası olan, erkek ya da kadın, 65 yaş üzeri ya da altı hastalarda iskemik olay ve ölüm riskini benzer oranlarda azaltmıştır.

IDEAL (Agresif Lipid düşürücü tedavi ile son noktalarda ek azalma, In the Incremental Decrease in Endpoints Through Aggresive Lipid Lowering Study) koroner kalp hastalığı öyküsü olan 8.888 hastada (≤ 80 yaş) atorvastatin tedavisi ile simvastatin 20-40 mg/gün tedavisi karşılaştırılmış ve her iki tedavinin kardiyovasküler risklerde ek azalma sağlayıp sağlamadığı değerlendirilmiştir.

Hastaların çoğu erkek (%81), beyaz (%99) olup ortalama yaş 61.7'dir. Randomizasyonda ortalama LDL-K değeri 121.5 mg/dL olup hastaların %76'sı statin tedavisi almaktadır.

Prospektif, randomize, açık kollu, kör olan bu çalışmada hastalar ortalama 4.8 yıl takip edilmiştir. Atorvastatin 80 mg tedavisi ile ortalama LDL-K, total kolesterol, trigliserid ve non HDL-K değerleri 12 haftada 78, 145, 115, 45 ve 100 mg/dL iken simvastatin 20-40 mg/gün tedavisi ile 105, 179, 142, 47 ve 132 mg/dL olmuştur.

Çalışmanın primer son noktası olan ilk majör kardiyovasküler olay oranında (ölümcül KKH, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, canlandırma yapılmış kardiyovasküler arrest) her iki tedavi kolu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Atorvastatin 80 mg/gün kolunda 411 (%9.3) olaya karşı simvastatin 20-40 mg/gün kolunda 463 (%10.4) olay, HR 0.89 %95 CI (0.78 – 1.01), p= 0.007).

Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları açısından, her iki tedavi kolunda fark saptanmamıştır (Atorvastatin 80 mg tedavi kolunda 366 (%8.2)'a karşı simvastatin 20-40 mg tedavi kolunda 374 (%8.4)). Kardiyovasküler nedenlere bağlı olan ve olmayan ölüm oranları her iki tedavi kolunda benzer olmuştur.

<u>Pediyatrik Hastalarda Heterozigot Familyal Hiperkolesterolemi</u>
Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ve bunu izleyen açık etiketli fazda, heterozigot familyal hiperkolesterolemisi (FH) veya ciddi hiperkolesterolemisi olan 10-17 yaşındaki (ortalama yaş 14.1) 187 erkek çocuk ve menarş sonrası kız çocuk 26 hafta boyunca atorvastatin (n=140) veya plasebo (n=47) koluna randomize edilmiştir ve daha sonra 26 hafta boyunca tümü atorvastatin almıştır.

Çalışmaya dahil edilme koşulları, 1) ≥190 mg/dL başlangıç LDL-K seviyesi veya 2) ≥160 mg/dL başlangıç LDL-K seviyesi ve ailevi FH öyküsü ya da birinci veya ikinci derece akrabada belgelenmiş

erken dönem kardiyovasküler hastalık olmasıdır.

Ortalama başlangıç LDL-K değeri, atorvastatin grubunda 218.6 mg/dL (aralık: 138.5-385.0 mg/dL), buna karşılık plasebo grubunda 230.0 mg/dL (aralık: 160.0-324.5 mg/dL) olmuştur.

Atorvastatin dozajı (günde bir kez) ilk 4 hafta 10 mg'dır, LDL-K düzeyi >130 mg/dL olan olgularda 20 mg'a titre edilmiştir. Çift kör fazda 4. haftadan sonra 20 mg'a çıkılması gereken hasta sayısı, atorvastatin ile tedavi gören grupta 80 olmuştur (%57.1).

Atorvastatin, 26 haftalık çift kör fazda plazmada total-K, trigliserid ve apolipoprotein B düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmıştır.

Atorvastatinin, Heterozigot Familyal Hiperkolesterolemisi veya Ciddi Hiperkolesterolemisi Olan Adolesan Erkek ve Kız Çocuklarında Lipid Düşürücü Etkisi (Intention-to-Treat Popülasyonda Sonlanım Noktasında Başlangıca Göre Ortalama Fark Yüzdesi)

DOZAJ	N	Total-K	LDL-K	HDL-K	TG	Apolipoprotein B
Plasebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatin	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

26 haftalık çift kör fazda elde edilen ortalama LDL-K düzeyi, atorvastatin grubunda 130.7 mg/dL (aralık: 70.0-242.0 mg/dL), buna karşılık plasebo grubunda 228.5 mg/dL (aralık: 152.0-385.0 mg/dL) olmuştur.

Bu kısıtlı kontrollü çalışmada, kız çocukların adet döngüsü süresinde veya erkek çocukların cinsel olgunlaşma ve büyümeleri üzerinde herhangi bir saptanabilir etkisi yoktur. Atorvastatin, puberte öncesi hastalar veya 10 yaşın altındaki çocuklarda kontrollü klinik çalışmalarla incelenmemiştir. 20 mg'ın üzerindeki dozların güvenliği ve etkinliği, çocuklarda kontrollü çalışmalarda denenmemiştir. Çocukluk çağında alınan atorvastatin terapisinin, erişkinlik döneminde morbidite ve mortalitenin azaltılması yönündeki uzun vadeli etkinliği belirlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
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 biyoyararlılığa sahiptir. Atorvastatinin mutlak biyoyararlılığı yaklaşık %14'dür ve HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin sistemik yararlılığı yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlılık gastrointestinal mukozadaki presistemik klerense ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlanır. Cmaks ve EAA ile değerlendirildiğinde yemekler ilaç emiliminin hızını yaklaşık %25 ve miktarını %9 oranında azaltsa da, atorvastatinin yemekler ile beraber veya ayrı verilmesi durumunda LDL-K azalmasının benzer olduğu görülür. Plazma atorvastatin konsantrasyonu ilaç akşam kullanıldığında sabah kullanımına göre daha düşük olur (Cmaks ve EAA için yaklaşık %30). Ancak LDL-K azalması ilacın alınma zamanına bağlı olmaksızın aynıdır (Bkz.Bölüm 4.2).

Dağılım:
Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 L'dir. Atorvastatin plazma proteinlerine ≥ %98 oranında bağlanır. Alyuvar/plazma oranı yaklaşık 0.25'dir ve bu oran alyuvarlara penetrasyonun zayıf olduğunu gösterir.

Biyotransformasyon:
Atorvastatin büyük oranda sitokrom P450 3A4 enzimi ile orto- ve parahidroksilat türevlerine ve çeşitli beta oksidasyon ürünlerine metabolize olur. *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. Sitokrom P4503A4 izoenziminin bilinen bir inhibitörü olan eritromisin ile birlikte uygulandığında insanlarda atorvastatinin plazma konsantrasyonlarının artışıyla uyumlu olarak, *in vitro* çalışmalar atorvastatinin hepatik sitokrom P4503A4 ile metabolizmasının önemini göstermektedir. Ayrıca *in vitro* çalışmalar göstermektedir ki atorvastatin sitokrom P4503A4'ün zayıf bir inhibitörüdür. Atorvastatin ile büyük oranda sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilen bir bileşik olan terfenadinin beraber uygulanması, terfenadinin plazma konsantrasyonlarını klinik açıdan önemli olarak etkilemez. Bu sebeple atorvastatinin diğer sitokrom P450 3A4 substratlarının farmakokinetiğini önemli oranda (ölçüde) değiştirmesi beklenmez (Bkz. Bölüm 4.5). Hayvanlarda, orto-hidroksi metabolitleri daha ileri glukuronidasyona tabi olur.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:
Atorvastatinin plazma konsantrasyonu, sağlıklı yaşlılarda (≥ 65 yaş) genç yetişkinlere göre daha yüksektir (yaklaşık Cmaks için %40, EAA için %30). ACCESS çalışması, özellikle yaşlı hastaları NCEP tedavi hedeflerine ulaşmaları açısından değerlendirmiştir. Çalışmaya 65 yaş altında 1087, 65 yaş üstü 815 ve 75 yaş üstü 185 hasta katılmıştır. Güvenlilik, etkinlik veya lipid tedavi hedeflerine ulaşma açısından yaşlı hastalar ve tüm popülasyon arasında fark gözlenmemiştir.

Çocuklar:
Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Cinsiyet:
Atorvastatin plazma konsantrasyonları kadınlarda erkeklerden farklıdır (kadınlarda yaklaşık olarak Cmaks %20 yüksek ve EAA %10 düşüktür). Fakat kadınlar ve erkekler arasında lipid düşürücü etkileri yönünden klinik olarak anlamlı hiçbir fark olmamıştır.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek hastalığının atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını veya LDL-K düşüşünü etkilemez; bu sebeple böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir. (Bkz. Bölüm 4.2)

Hemodiyaliz:
Böbrek hastalığının son safhasındaki hastalarda çalışma yapılmamıştır. İlaç yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığı için hemodiyalizin atorvastatin klerensini önemli ölçüde artırması beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Atorvastatin plazma konsantrasyonları kronik alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda belirgin olarak (yaklaşık Cmaks'ta 16 kat ve EAA'da 11 kat) artmıştır (Childs-Pugh B) (Bkz. Bölüm 4.3).

İlaç Etkileşimleri

Birlikte uygulanan ilaçların atorvastatinin farmakokinetiği üzerindeki ve atorvastatinin birlikte uygulanan ilaçların farmakokinetiği üzerindeki etkileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Birlikte Uygulanan İlaçların Atorvastatinin Farmakokinetiği Üzerindeki Etkileri

Birlikte uygulanan ilaç ve doz rejimi	**Atorvastatin**		
	Doz (mg)	**Eğri Altında Kalan Alan (EAA)'daki Değişim[&]**	**C_{maks}'taki Değişim[&]**
#Siklosporin 5.2 mg/kg/gün, stabil doz	28 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↑ 7.7 kat	↑ 9.7 kat
#Lopinavir 400 mg, Günde iki kez / ritonavir 100 mg Günde iki kez, 14 gün	4 gün boyunca günde bir kez 20 mg	↑ 5.9 kat	↑ 4.7 kat
#Ritonavir 400 mg, Günde iki kez / sakinavir 400 mg, Günde iki kez, 15 gün	4 gün boyunca günde bir kez 40 mg	↑ 2.9 kat	↑ 3.3 kat
#Klaritromisin 500 mg, Günde iki kez, 9 gün	8 gün boyunca günde bir kez 80 mg	↑ 3.4 kat	↑ 4.4 kat
#İtrakonazol 200 mg, Günde bir kez, 4 gün	Tek doz 40 mg	↑ 2.3 kat	↑ 0.2 kat
#Greyfurt Suyu, 240 mL, Günde bir kez*	Tek doz 40 mg	↑ 0.37 kat	↑ 0.16 kat
Diltiazem 240 mg, Günde bir kez, 28 gün	Tek doz 40 mg	↑ 0.51 kat	0 kat
Eritromisin 500 mg, Günde dört kez, 7 gün	Tek doz 10 mg	↑ 0.33 kat	↑ 0.38 kat
Amlodipin 10 mg, Tek doz	Tek doz 80 mg	↑ 0.15 kat	↓ 0.12 kat
Simetidin 300 mg, Günde bir kez, 4 hafta	2 hafta boyunca günde bir kez 10 mg	↓ 0.001 kat	↓ 0.11 kat
Kolestipol 10 mg, Günde iki kez, 28 hafta	28 hafta boyunca günde bir kez 40 mg	Belirlenmemiştir	↓ 0.26 kat**
Maalox TC® 30 ml, Günde bir kez, 17 gün	15 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↓ 0.33 kat	↓ 0.34 kat
Efavirenz 600 mg, Günde bir kez, 14 gün	3 gün boyunca 10 mg	↓ 0.41 kat	↓ 0.01 kat
#Rifampin 600 mg, Günde bir kez, 7 gün (birlikte verilir) †	Tek doz 40 mg	↑ 0.30 kat	↑ 1.72 kat
#Rifampin 600 mg Günde bir kez, 5 gün (ayrı dozlarda) †	Tek doz 40 mg	↓ 0.80 kat	↓ 0.40 kat
#Gemfibrozil 600 mg Günde iki kez, 7 gün	Tek doz 40 mg	↑ 0.35 kat	↓ 0.004 kat
Fenofibrat 160 mg Günde bir kez, 7 gün	Tek doz 40 mg	↑ 0.03 kat	↑ 0.02 kat

[&] "kat" değişimi = oran değişimi [(I-B)/B], I = etkileşim fazı sırasındaki farmakokinetik değer, B = baseline fazı sırasındaki farmakokinetik değer; % değişim = % oran değişimi

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

* Eğri Altında Kalan Alan (EAA) (1.5 kata kadar) ve/veya Cmaks'da (%71'e kadar) aşırı greyfurt tüketimi (günde 750 mL – 1.2 litre veya daha fazla) ile büyük artışlar olduğu bildirilmiştir.

[**] Doz verilmesinden 8 – 16 saat sonra tek örnek alınmıştır.

† Rifampinin çift etkileşim mekanizması nedeniyle atorvastatinin, rifampin uygulamasının ardından

gecikmeli olarak uygulanmasının atorvastatin plazma konsantrasyonlarında anlamlı ölçüde azalma ile ilişkilendirildiğinden rifampin ile eşzamanlı olarak uygulanması önerilmektedir.

Atorvastatinin Birlikte Uygulanan İlaçların Farmakokinetiği Üzerindeki Etkisi

Atorvastatin	**Birlikte uygulanan ilaç ve doz rejimi**		
	İlaç/Doz (mg)	**Eğri Altında Kalan Alan (EAA)'daki Değişim&**	**Cmaks'daki Değişim&**
15 gün boyunca günde bir kez 80 mg	Antipirin, Tek doz 600 mg	↑0.03 kat	↓0.11 kat
14 gün boyunca günde bir kez 80 mg	#Digoksin, Günde bir kez 0.25 mg, 20 gün	↑0.15 kat	↑0.20 kat
22 gün boyunca günde bir kez 40 mg	Günde bir kez oral kontraseptif, 2 ay – 1 mg nortindron – 35µg etinil estradiol	↑0.28 kat ↑0.19 kat	↑0.23 kat ↑0.30 kat

& % değişim = % değişim oranı [(I-B)/B], I = Etkileşim fazı sırasındaki farmakokinetik değer, B = baseline fazı sırasındaki farmakokinetik değer

Klinik yönden anlamlılık için Bölüm 4.5'e bakınız.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu:

Atorvastatin sıçanlarda karsinojenik değildir. Kullanılan maksimum doz, mg/kg vücut ağırlığı olarak, en yüksek insan dozundan (80 mg/gün) 63 kat yüksektir ve EAA(0-24) değeri bazında 816 kez daha fazladır. Farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada; erkeklerde hepatosellüler adenom ve dişilerde hepatosellüler karsinom insidansı, kullanılan maksimum dozda; mg/kg vücut ağırlığı bazında en yüksek insan dozundan 250 kat fazla artmıştır.

EAA(0-24) baz alındığında sistemik yararlanım 6-11 kat fazladır. Bu sınıftaki bütün kimyasal olarak benzer ilaçlar, hem fare hem de sıçanlarda, mg/vücut ağırlığının kilosu olarak, tavsiye edilen en yüksek klinik dozun 12 ila 125 katında tümörleri indüklemiştir.

Metabolik aktivasyonlu ve aktivasyonsuz *in vitro* testlerde (*Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* ile yapılan AMES testinde, Çin hamster akciğer hücrelerinde yapılan *in vitro* HGPRT ileri mutasyon testinde, Çin hamsteri akciğer hücreleri ile yapılan kromozomal aberasyon testinde) atorvastatin, mutajenik veya klastojenik potansiyel göstermemiştir. Ayrıca atorvastatin *in vivo* fare mikronukleus testinde negatiftir.

Hayvan çalışmalarında atorvastatinin erkek ve dişi sıçanlarda, 175 – 225 mg/kg/gün'e varan dozlarında fertilite ve üreme üzerine hiç bir advers etki gözlenmemiştir. Bu dozlar mg/kg vücut ağırlığı bazında tavsiye edilen maksimum insan dozunun 100 ila 140 katıdır. İki yıl süreyle verilen 10, 40 veya 120 mg/kg dozlarda atorvastatin, köpeklerde, sperm veya semen parametrelerinde veya üreme organları histopatolojisinde, hiç bir advers etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Kalsiyum karbonat,
Kroskarmelloz sodyum(Ac-Di-Sol),

Magnezyum Stearat, Mikrokristalin Selüloz (Avicel pH 101),
Mısır Nişastası,
HPMC E5,
Polisorbat 80 (Tween 80),
Film kaplama ajanı:
Hidroksipropilmetilselüloz/Polietilen Glikol(Opadry II Berrak, YS-1-7006),
Laktoz monohidrat/HPMC 2910/Hipromelloz 15 cp/Titanyum dioksit/Makrogol/PEG 4000 (Opadry II White, OY-L-28900),
Simetikon Emülsiyonu.

6.2. Geçimsizlikler

İlgili değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/alüminyum blister
30 film tabletlik ve 90 film tabletlik ambalajlar.

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Cenova Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Eski Büyükdere Asfaltı No. 17/5 Kat:4, 34398 Maslak / İSTANBUL
Telefon : (0212) 285 04 04
Fax : (0212) 285 17 17

8. RUHSAT NUMARASI

237/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2004

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ