KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
COLASTİN-L 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir film kaplı tablet;
Etkin madde:
10 mg Atorvastatine eşdeğer
Atorvastatin kalsiyum trihidrat ..... 10,825 mg

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) ..... 41,5 mg
Kroskarmeloz sodyum ..... 9,5 mg
Benzoik asit (E210) ..... 0,00015 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Beyaz film kaplı, homojen görünüşlü, bir yüzünde "10" yazılı oblong 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, adolesanlarda ve 10 yaş ve üstü çocuklarda yükselmiş total kolesterol (TK), LDL kolesterol, apolipoprotein B (Apo B) ve trigliseridin düşürülmesinde endikedir. HDL kolesterolü yükseltir ve LDL/HDL ve TK/HDL oranlarını düşürür.

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

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 COLASTİN-L tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyete girmelidir ve bu diyeti COLASTİN-L tedavisi sırasında da devam ettirmelidir. Doz aralığı

günde bir defa 10 ila 80 mg'dır. COLASTİN-L 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.

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

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

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

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir. COLASTİN-L günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir.

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:
COLASTİN-L karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). COLASTİN-L aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik Hastalarda (10-17 yaş) Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi:
COLASTİN-L'nin tavsiye edilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır (bkz. Bölüm 5.1). Cevap ve tolerabiliteye göre günlük doz 80 mg'a kadar arttırılabilir.

Doz, önerilen tedavi hedefine göre bireyselleştirilmelidir. Doz ayarlamaları en az 4 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Günlük dozun 80 mg'a kadar titrasyonu erişkinlerde yapılan çalışma verisi ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemili pediyatrik hastalarda yapılan çalışmaların kısıtlı klinik verileri ile desteklenmektedir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

6-10 yaş arası heterozigot ailesel hiperkolesterolemili pediyatrik hastalarda yapılan açık etiketli çalışmalardan kısıtlı güvenlilik ve etkililik verileri mevcuttur. 10 yaş altı hastaların tedavisinde atorvastatin endike değildir. Mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de anlatılmıştır ancak pozoloji önerisi yapılamamaktadır.

Bu hasta grubu için diğer farmasötik form ve yitilikler daha uygun olabilir**.**

Geriyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve etkililik açısından tavsiye edilen dozlarda, yaşlı hastalar ile genel popülasyon arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Siklosporin, klaritromisin, itrakonazol ya da belli proteaz inhibitörlerini kullanan hastalarda dozaj
Siklosporin ya da HIV proteaz inhibitörleri (tipranavir ile ritonavir) ya da hepatit C proteaz inhibitörü (telaprevir) kullanan hastalarda, COLASTİN-L ile tedaviden kaçınılmalıdır. Klaritromisin, itrakonazol kullanan ya da ritonavir ile saquinavir veya darunavir ile ritonavir kombinasyonu, fosamprenavir veya fosamprenavir ile ritonavir kombinasyonu, COLASTİN-L ile tedavi 20 mg ile sınırlandırılmalıdır ve gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir. HIV proteaz inhibitörü nelfinavir veya hepatit C proteaz inhibitörü boceprevir alan hastalarda COLASTİN-L ile tedavi 40 mg ile sınırlandırılmalıdır ve gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4, İskelet Kasına Etkileri ve 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

COLASTİN-L, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Atorvastatin ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinenlerde,
- Aktif karaciğer hastalığı olan veya devamlı olarak normal üst limiti (NÜS) 3 kat aşan açıklanamayan serum transaminaz yükselmesi olanlarda,
- Hamile, emziren ve uygun kontraseptif yöntemleri kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda,
- Hepatit C antiviralleri glecaprevir/pibrentasvir ile tedavi edilenlerde.

  10 yaş altı hastaların tedavisinde atorvastatin endike değildir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon testleri tedavi başlanmadan önce ve başlandıktan sonra düzenli aralıklarla yapılmalıdır. Karaciğer hasarı düşündüren herhangi bir belirti ve semptomu olan hastalar karaciğer fonksiyon testleri yaptırmalıdır. Transaminaz seviyeleri yükselen hastalar anormallik(ler) düzelene kadar takip edilmelidir. Transaminaz seviyelerinde normalin üst sınırının (NÜS) 3 katından daha yüksek bir artışın devam etmesi durumunda dozun azaltılması ya da COLASTİN-L'nin kesilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

COLASTİN-L önemli miktarlarda alkol tüketen ve/veya karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kolesterol Seviyelerinin Agresif Olarak Düşürülmesi Yoluyla İnmenin Önlenmesi (SPARCL)

Yakın zamanda inme ya da geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan hastalarda inme alt tiplerinin post hoc analizinde plasebo ile karşılaştırıldığında atorvastatin 80 mg başlanan hastalarda kanamalı inme sıklığı daha yüksekti. Artmış risk özellikle çalışmaya girmeden önce kanamalı inme ya da laküner enfarkt geçirmiş hastalarda dikkat çekmiştir. Daha önce kanamalı inme ya da laküner enfarkt geçiren hastalarda atorvastatin 80 mg için risklerin ve yararların dengesi belirsizdir ve tedavi başlamadan önce olası kanamalı inme riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

İskelet kası üzerindeki etkiler

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

Bazı statinlerle tedavi sırasında ve sonrasında çok seyrek olarak bağışıklık aracılı nekrotizan miyopati (IMNM) bildirilmiştir. IMNM klinik olarak statin tedavisinin kesilmesine karşın

devam eden kalıcı proksimal kas güçsüzlüğü, yüksek serum kreatinin seviyeleri, pozitif anti-HMG CoA redüktaz antikoru ve immünosüpresif ajanlarla iyileşme ile tanımlanır.

Rabdomiyoliz riski taşıyan hastalarda tedaviden önce:
Atorvastatin, rabdomiyoliz için predispozan faktörleri olan hastalarda, dikkatli reçete edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda statin tedavisinden önce bir KK ölçümü yapılmalıdır:
- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidi
- Kalıtsal kas hastalıkları ile ilgili kişisel veya ailesel hikâye
- Daha önce statin veya fibrat ile kas toksisitesi hikayesi
- Daha önceden karaciğer hastalığı ve/veya ciddi miktarda alkol tüketimi
- Yaşlılarda (70 yaş üzeri) özellikle predispozan faktörlerin varlığında böyle bir ölçümün gerektiği düşünülmelidir.
- İlaç etkileşimleri (bkz. Bölüm 4.5) ve genetik alt popülasyonları içeren özel popülasyonlarda (bkz. Bölüm 5.2), artmış plazma KK düzeyleri görülmüştür.

Bu gibi durumlarda, tedavinin riskleri faydaları ile ilişkilendirilerek düşünülmeli ve klinik monitörizasyon önerilmelidir.
Eğer KK düzeyleri, alt değere göre (5 kat ve fazla) yüksekse, tedavi başlatılmamalıdır.

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

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

<u>Başka ilaçlarla eş zamanlı tedavi:</u>
Atrovastatin, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ya da taşıyıcı proteinler gibi atorvastatinin plazma konsantrasyonunu arttırabilecek bazı ilaçlarla (örneğin siklosporin, telitromisin, klaritromisin,

delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir dahil HIV proteaz inhibitörleri vs.) eş zamanlı verildiğinde rabdomiyoliz riski artar. Gemfibrozil ve diğer fibrik asit türevleri, hepatit C (HCV) tedavisinde kullanılan antiviraller (örneğin boseprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromisin, niyasin, ezetimib ile eş zamanlı kullanımda miyopati riski de artar. Eğer mümkünse bu ilaçlar yerine alternatif tedaviler (etkileşime girmeyen) düşünülmelidir.

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

Miyopati ve/veya rabdomiyoliz riski, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (örn. atorvastatin) ve daptomisinin eş zamanlı uygulanmasıyla artabilir (bkz. Bölüm 4.5). Eş zamanlı uygulamanın faydaları riskten daha ağır basmadığı sürece, daptomisin alan hastalarda COLASTİN-L'nin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir. Eş zamanlı uygulama kaçınılmazsa, KK seviyeleri haftada 2-3 kez ölçülmeli ve hastalar miyopatiyi temsil edebilecek herhangi bir belirti veya semptom açısından yakından izlenmelidir.

Atorvastatin fusidik asidin sistemik formülasyonları ile birlikte ya da fusidik asit tedavisinden sonra 7 gün boyunca kullanılmamalıdır. Sistemik fusidik asit kullanımının gerekli olduğu hastalarda, fusidik asit tedavisi süresince statin tedavisi durdurulmalıdır. Fusidik asit ve statini kombinasyon halinde alan hastalarda rabdomiyoliz (bazıları ölümcül) vakaları raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.5). Hastalar kas zayıflığı, ağrısı veya hassasiyeti yaşamaları durumunda acil olarak tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Statin tedavisine son fusidik asit dozu alındıktan 7 gün sonra tekrar başlanabilir.

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

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

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

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

Bazı kanıtlar statinlerin sınıf olarak kan glukoz seviyesini yükselttiğini ve gelecekte diyabet gelişmesi riski altında olan bazı hastalarda düzenli diyabet tedavisi vermenin uygun olduğu hiperglisemi seviyelerine yol açtığını düşündürmektedir. Bununla birlikte statinlerle vasküler riskteki azalma bu riske ağır basmaktadır bu nedenle statin tedavisini kesmek için bir neden olarak kabul edilmemelidir. Risk altındaki hastalar (açlık kan glukozu 100,9–124,3 mg/dL, vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m^2, trigeliserid artışı, hipertansiyon) ulusal rehberlere göre gerek klinik olarak gerekse biyokimyasal olarak takip edilmelidir.

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 ilaç her bir tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

Bu ilaç her bir tablet başına 0,00015 mg benzoik asit içerir.

Myastenia gravis
Az sayıda vakada, statinlerin yeni myastenia gravisi veya oküler myasteniyi indüklediği veya önceden var olan myastenia gravisi veya oküler myasteniyi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Belirtilerin şiddetlenmesi durumunda COLASTİN-L kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nüksler bildirilmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

CYP3A4 inhibitörleri
Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin atorvastatinin konsantrasyonlarını belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (Tablo 1 ve aşağıdaki ilgili bilgilere bakınız). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin. siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol,

vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, HCV tedavisinde kullanılan bazı antiviraller (örn., elbasvir/grazoprevir) ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir dahil HIV proteaz inhibitörleri vs.) ile eş zamanlı verilmesinden olabildiğince kaçınılmalıdır. Bu ilaçların atorvastatin ile eş zamanlı kullanılmasından kaçınılamayacağı durumlarda atorvastatinin başlangıç ve maksimum dozlarının düşürülmesinin düşünülmesi ve hastanın uygun bir şekilde klinik takibi önerilir (bkz. Tablo 1).

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

CYP3A4 indükleyiciler
Atorvastatinin CYP3A indükleyicileri (örneğin efavirenz, rifampin, sarı kantaron otu) ile eş zamanlı olarak verilmesi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında değişen oranlarda azalmaya yol açabilir. Rifampinin ikili etkileşim mekanizmasına (CYP3A indüksiyonu ve hepatosit alım taşıyıcısı OATP1B1 inhibisyonu) bağlı olarak rifampin uygulandıktan sonra atorvastatinin uygulamasının geciktirilmesinin atorvastatinin plazma konsantrasyonunda anlamlı azalmaya yol açması nedeniyle atorvastatinin rifampinle aynı zamanda verilmesi önerilir. Bununla birlikte rifampinin karaciğer hücrelerinde atorvastatin konsantrasyonlarına etkisi bilinmemektedir ve eğer eş zamanlı verilmeleri kaçınılmazsa etkililik açısında hastalar dikkatle takip edilmelidir.

Taşıyıcı inhibitörleri
Transport proteinlerinin inhibitörleri, atorvastatinin sistemik maruziyetini artırabilir. Siklosporin ve letermovirin her ikisi de atorvastatinin dispozisyonunda rol oynayan taşıyıcıların (örneğin OATP1B1/1B3, P-gp ve BCRP) inhibitörleri olup, sistemik atorvastatin maruziyetinin artmasına neden olur (bkz. Tablo 1). Karaciğer hücresine alım taşıyıcılarının inhibisyonunun karaciğer hücrelerinde atorvastatin konsantrasyonlarına maruz kalma üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Eğer eş zamanlı verilmeleri kaçınılmazsa dozun azaltılması ve etkililik açısında hastaların dikkatle takibi önerilir (bkz. Tablo 1).
Letermovir ile birlikte siklosporin kullanan hastalarda atorvastatin kullanımı tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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

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

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

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

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

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

Daptomisin
Daptomisin ile birlikte uygulanan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (örn. atorvastatin) ile miyopati ve/veya rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Eş zamanlı uygulama kaçınılmazsa, uygun klinik izleme önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

<u>Eş zamanlı verilen ilaçlar üzerinde atorvastatinin etkisi:</u>
Digoksin
Birden fazla doz digoksin ve 10 mg atorvastatin eş zamanlı verildiğinde dengeli durum digoksin konsantrasyonları hafifçe artar. Digoksin alan hastalar gerektiği şekilde takip edilmelidir.

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

Varfarin
Varfarin tedavisi alan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada günde 80 mg atorvastatin ile varfarinin eş zamanlı verilmesi dozların verildiği ilk 4 gün içinde protrombin zamanında yaklaşık 1,7 saniyelik küçük bir azalmaya neden olmuş ve atorvastatin tedavisinin

başlanmasından sonra 15 gün içinde normale dönmüştür. Her ne kadar yalnızca son derece nadir olarak antikoagülanlarla klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmiş olsa da protrombin zamanında anlamlı bir değişiklik olmadığından emin olmak için kumarin antikoagülanlar kullanan hastalarda protrombin zamanı atorvastatin başlamadan önce ve tedavinin erken dönemlerinde yeterli sıklıkta ölçülmelidir. Dengelenmiş protrombin zamanı belgelendiğinde kumarin antikoagülanlar kullanan hastalarda genel olarak önerildiği şekilde protrombin zamanı takibi yapılabilir. Eğer atorvastatin dozu değiştirilirse ya da kesilirse aynı işlem tekrarlanmalıdır. Antikoagülan almayan hastalarda atorvastatin tedavisi kanamaya ya da protrombin zamanında değişikliklere neden olmaz.

İlaç etkileşimleri

Tablo 1: Eş zamanlı verilen ilaçların atorvastatinin farmakokinetiğine etkisi

Eş zamanlı verilen ilaç ve doz rejimi	Atorvastatin		
	Doz (mg)	EAA oranı[&]	Klinik Öneri[#]
Glecaprevir günde bir kere 400 mg/Pibrentasvir günde bir kere 120 mg, 7 gün	10 mg günde bir kere 7 gün boyunca	8,3	Glecaprevir veya pibrentasvir içeren ürünlerle birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Tipranavir günde iki kere 500 mg / Ritonavir günde iki kere 200 mg, 8 gün (14. günden 21. güne)	1. günde 40 mg 20. günde 10 mg	9,4	Atorvastatin ile eş zamanlı verilmesinin gerekmesi durumunda atorvastatinin günlük dozu 10 mg'ı aşmamalıdır. Bu hastaların klinik takibi önerilir.
Telaprevir 750 mg 8 saatte bir, 10 gün	20 mg, tek doz	7,9	
Siklosporin 5,2 mg/kg/gün, sabit doz	10 mg günde bir kere 4 gün boyunca	8,7	
Lopinavir 400 mg günde iki kere / Ritonavir 100 mg günde iki kere, 14 gün	20 mg günde bir kere 4 gün boyunca	5,9	Atorvastatin ile eş zamanlı verilmesinin gerekmesi durumunda, daha düşük atorvastatin idame dozları önerilir. 20 mg'ı aşan atorvastatin dozlarında bu hastaların klinik takibi önerilir.
Klaritromisin 500 mg günde iki kere, 9 gün	80 mg günde bir kere 8 gün boyunca	4,5	

Sakinavir 400 mg günde iki kere / Ritonavir 100 mg (5-7 günden itibaren günde iki kere 300 mg. 8. günde, günde iki kere 400 miligrama çıkartılır), 4.-18. günler arasında, atorvastatin dozundan 30 dakika sonra	40 mg günde bir kere 4 gün boyunca	3,9	Atorvastatin ile eş zamanlı verilmesinin gerekmesi durumunda, daha düşük atorvastatin idame dozları önerilir. 40 mg'ı aşan atorvastatin dozlarında bu hastaların klinik takibi önerilir.
Darunavir 300 mg günde iki kere / Ritonavir günde iki kere 100 mg, 9 gün	10 mg günde bir kere 4 gün boyunca	3,4	
Itrakonazol günde bir kez 200 mg, 4 gün	40 mg tek doz	3,3	
Fosamprenavir 700 mg günde iki kere / Ritonavir günde iki kere 100 mg, 14 gün	10 mg günde bir kere 4 gün boyunca	2,5	
Fosamprenavir günde iki kere 1.400 mg, 14 gün	10 mg günde bir kere 4 gün için	2,3	
Elbasvir günde bir kez 50 mg/ Grazoprevir günde bir kez 200 mg, 13 gün	10 mg tek doz	1,95	Atorvastatin dozu, elbasvir veya grazoprevir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Letermovir 480 mg günde bir kez, 10 gün	20 mg tek doz	3,29	Atorvastatin dozu, letermovir içeren ürünlerle birlikte uygulama sırasında günlük 20 mg'lık dozu geçmemelidir.
Nelfinavir günde iki kere 1.250 mg, 14 gün	10 mg günde bir kere 28 gün boyunca	1,74	Özel öneri yoktur.
Greyfurt suyu, günde bir kez 240 mL*	40 mg, tek doz	1,37	Eş zamanlı olarak büyük miktarlarda greyfurt suyu ve atorvastatin alınması önerilmez.
Diltiazem günde bir kez 240 mg, 28 gün	40 mg, tek doz	1,51	Diltiazem başlanmasından ya da doz ayarlamasından sonra bu hastaların gerektiği şekilde takibi önerilir.
Eritromisin günde dört kere 500 mg, 7 gün	10 mg, tek doz	1,33	Daha düşük maksimum doz ve bu hastaların klinik takibi önerilir.

Amlodipin 10 mg, tek doz	80 mg, tek doz	1,18	Özel öneri yoktur.
Simetidine günde 4 kere 300 mg, 2 hafta	10 mg günde bir kere 2 hafta boyunca	1,00	Özel öneri yoktur.
Kolestipol günde iki kere 10 g, 24 hafta	40 mg günde bir kere 8 hafta boyunca	0,74**	Özel öneri yoktur.
Magnezyum ve aluminyum hidroksit antasid süspansiyonu, günde 4 kere 30 ml, 17 gün	10 mg günde bir kere 15 gün boyunca	0,66	Özel öneri yoktur.
Efavirenz günde bir kere 600 mg, 14 gün	10 mg 3 gün boyunca	0,59	Özel öneri yoktur.
Rifampin günde bir kere 600 mg, 7 gün (birlikte verilir)	40 mg, tek doz	1,12	Eğer eş zamanlı uygulama kaçınılmazsa klinik takip ile birlikte atorvastatin ile rifampinin aynı zamanda verilmesi önerilir.
Rifampin günde bir kere 600 mg, 5 gün (dozlar ayrı ayrı verilir)	40 mg, tek doz	0,20	
Gemfibrozil günde iki kere 600 mg, 7 gün	40 mg, tek doz	1,35	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Fenofibrat günde bir kere 160 mg, 7 gün	40 mg, tek doz	1,03	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir.
Boseprevir günde üç kez 800 mg, 7 gün	40 mg, tek doz	2,3	Daha düşük başlama dozu ve bu hastaların klinik takibi önerilir. Boseprevir ile eş zamanlı olarak verildiği sürece günlük doz 20 mg'ı geçmemelidir.

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

[#] Klinik anlam için bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5.

* CYP3A4'ü baskılayan bir ya da daha fazla bileşen içerir ve CYP3A4 ile metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. CYP3A 240 mL hacminde bir bardak greyfurt suyu içilmesi de aktif ortohidroksi metabolit için Eğri Altındaki Alan'ın (EAA) %20,4 azalmasına neden olur. Büyük miktarlarda greyfurt suyu (5 gün boyunca günde 1,2 litre) atorvastatin EAA'da 2,5 kat artışa ve aktif (atorvastatin ve metabolitler) HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde 1,3 kat artışa neden olur.

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

Tablo 2: Eş zamanlı verilen ilaçların farmakokinetiğine atorvastatinin etkisi

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

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

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

Miyopati/Rabdomiyoliz riski ile ilgili ilaç etkileşimleri

Etkileşen ajanlar	**Reçeteleme önerisi**
Siklosporin, HIV proteaz inhibitörleri (tipranavir ile ritonavir), hepatit C proteaz inhibitörü (telaprevir)	Atorvastatin kullanımından kaçınılmalıdır
HIV proteaz inhibitörü (lopinavir ile ritonavir)	Dikkatle ve gereken en düşük dozda kullanınız
Klaritromisin, itrakonazol, HIV proteaz inhibitörleri (sakinavir ile ritonavir*, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonavir)	Günlük 20 mg atorvastatin aşılmamalıdır

HIV proteaz inhibitörleri (nelfinavir) Hepatit C proteaz inhibitörü (boceprevir)	Günlük 40 mg atorvastatin aşılmamalıdır
*Dikkatle ve gereken en düşük dozda kullanınız	

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
İlaç etkileşimi çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır. Pediyatrik popülasyonda etkileşimlerin boyutu bilinmemektedir. Pediyatrik popülasyon için yukarıda erişkinler için bahsedilen etkileşimler ve Bölüm 4.4'te yer alan uyarılar dikkate alınmalıdır.

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).

Gebelik dönemi
Atorvastatin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir. COLASTİN-L gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Atorvastatinin 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 gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

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

Laktasyon dönemi
Atorvastatin laktasyon döneminde kontrendikedir. Bu ilacın insan sütü ile itrah edilip edilmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda, atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları sütteki konsantrasyonlara benzerdir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen

bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, atorvastatin kullanan kadınlar emzirmemelidirler (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Atorvastatinin, hayvan çalışmalarında erkek veya dişi üremesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
COLASTİN-L'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

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

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

Tahmini yan etki sıklıkları şu sıklıklara göre sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın : Nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Seyrek : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Yaygın : Alerjik reaksiyonlar
Çok seyrek : Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın : Hiperglisemi
Yaygın olmayan : Hipoglisemi, kilo artışı, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın olmayan : Kâbus görme, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın : Baş ağrısı
Yaygın olmayan : Sersemlik, parestezi, hipoestezi, tat alma bozuklukları, amnezi

Seyrek : Periferal nöropati
Bilinmiyor : Myastenia gravis

Göz hastalıkları:
Yaygın olmayan : Bulanık görme
Seyrek : Görme bozukluğu
Bilinmiyor : Oküler myasteni

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

Vasküler bozukluklar:
Seyrek : Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Yaygın : Faringolaringeal ağrı, epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın : Konstipasyon, gaza bağlı şişkinlik, dispepsi, mide bulantısı, diyare
Yaygın olmayan : Kusma, abdominal ağrı (üst ve alt), geğirme, pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:
Yaygın olmayan : Hepatit
Seyrek : Kolestaz
Çok seyrek : Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan : Ürtiker, deri döküntüsü, kaşıntı, alopesi
Seyrek : Anjiyonörotik ödem, büllü döküntüler (eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve likenoid ilaç reaksiyonları dahil)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Yaygın : Miyalji, artralji, ekstremitelerde ağrı, kas spazmları, eklem şişmesi, sırt ağrısı
Yaygın olmayan : Boyun ağrısı, kas güçsüzlüğü
Seyrek : Miyopati, miyozit, rabdomiyoliz, kas rüptürü, rüptürün de bazen eşlik ettiği tendinopati
Çok seyrek : Lupus benzeri sendrom
Bilinmiyor : İmmün aracılı nekrotizan miyopati (bkz. Bölüm 4.4)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Çok seyrek : Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın olmayan : Halsizlik, asteni, göğüs ağrısı, periferal ödem, yorgunluk, ateş

Araştırmalar:
Yaygın : Anormal karaciğer fonksiyon testleri, artmış kan kreatin kinaz değerleri
Yaygın olmayan : İdrarda beyaz kan hücreleri pozitifliği

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

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

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

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

Aşağıdaki advers olaylar bazı statinler ile bildirilmiştir:
- Uyku bozukluğu, uykusuzluk ve kâbus görme dahil.
- Hafıza kaybı.
- Seksüel disfonksiyon.
- Depresyon
- Nadir interstisyal akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem tedavide (bkz. Bölüm 4.4).

- Diyabet: Sıklık, risk faktörlerinin varlığı veya yokluğuna bağlı olacaktır (açlık kan şekeri ≥100,9 mg/dL, VKİ>30 kg/m^2, trigliseritlerde artış, hipertansiyon hikayesi)

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

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 KK seviyeleri izlenmelidir. Plazma proteinlerine fazlaca ilaç bağlanmasına bağlı olarak hemodiyalizin atorvastatin klirensini 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, kolesterol dahil sterollerin bir öncülü olan mevalonata dönüşmesinden sorumlu hız sınırlayıcı bir enzim olan HMG-KoA redüktazın seçici, yarışmacı inhibitörüdür. Karaciğerde trigliseridler ve kolesterol çok düşük dansiteli lipoproteinlerle (VLDL) birleşirler ve periferik dokulara ulaştırmak üzere plazmaya salınırlar. Düşük dansiteli (LDL) VLDL'den oluşur ve öncelikli olarak LDL'ye yüksek afinitesi olan reseptör (LDL reseptörü) aracılığıyla katabolize edilir.

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

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

Bir doz-yanıt çalışmasında, atorvastatinin total-K (%30-%46), LDL-K(%41-%61), Apo B (%34-%50) ve trigliserid (%14-%33) konsantrasyonlarını düşürürken HDL-K ve

apolipoprotein A1 konsantrasyonlarında değişen artışlar oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında, ailevi olmayan hiperkolesterolemi formlarında ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarında tutarlılık göstermiştir.

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

Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi

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

Ateroskleroz

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

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

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

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

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

Akut koroner sendrom

MIRACL çalışmasında atorvastatin 80 mg akut koroner sendromu (Q dalgasız MI ve kararsız angina) olan 3.086 hastada (atorvastatin n=1.538; plasebo n=1.548) araştırılmıştır. Tedavi hastaneye yattıktan sonra akut fazda başlatılmış ve 16 haftalık bir dönem boyunca devam ettirilmiştir. Günde 80 mg atorvastatin tedavisi herhangi bir nedenden ölüm, ölümcül olmayan MI, resüsite edilmiş kalp durması ya da hastaneye yatışı gerektiren miyokart iskemisi bulguları olan angina pektoris olarak tanımlanan birleşik birincil sonlanım noktasının gerçekleşmesine kadar geçen zamanı uzatarak riski %16 azaltmıştır (p=0,048). Bu azalma başlıca nedeni miyokart iskemisi bulguları olan angina pektoris nedeniyle yeniden hastaneye yatışta %26 azalmaya bağlıdır (p=0,018). Diğer ikincil sonlanım noktaları tek başlarına istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamışlardır (genel olarak plasebo: %22,2, atorvastatin: %22,4).
MIRACL çalışmasında atorvastatinin güvenlilik profili bölüm 4.8'de tanımlanan güvenlilik profili ile uyumludur.

Kardiyovasküler hastalığın önlenmesi

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

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

Atorvastatinin mutlak ve göreceli risk azaltıcı etkisi aşağıdaki gibidir:

Olay	Göreceli Riskte Azalma (%)	Olay sayısı (Atorvastatin – Plasebo karşılaştırması)	Mutlak Riskte Azalma[1] (%)	P değeri
Ölümcül KKH artı ölümcül olmayan MI	%36	100'e karşılık 154	%1,1	0,0005
Toplam kardiyovasküler olay ve revaskülarizasyon işlemi	%20	389'a karşılık 483	%1,9	0,0008
Toplam koroner olay	%29	178'e karşılık 247	%1,4	0,0006

[1]3,3 yıllık bir medyan takip süresince olan ham olay oranlarındaki farka dayanmaktadır
KKH: koroner kalp hastalığı; MI = miyokart enfarktüsü.

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

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

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

Atorvastatinin mutlak ve göreceli risk azaltma etkisi aşağıdaki gibidir:

Olay	Göreceli Riskte Azalma (%)	Olay sayısı (Atorvastatin – Plasebo karşılaştırması)	Mutlak Riskte Azalma[1] (%)	P değeri
Major kardiyovasküler olaylar (ölümcül ve ölümcül olmayan Akut MI, sessiz Akut MI, akut KKH ölümü, kararsız angina, KABG, PTKA revaskülarizasyon, inme)	%37	83'e karşılık 127	%3,2	0,0010
MI (ölümcül ve ölümcül olmayan MI, sessiz MI)	%42	38'e karşılık 64	%1,9	0,0070

İnmeler (ölümcül ve ölümcül olmayan)	%48	21'e karşılık 39	%1,3	0,0163

[1]3,9 yıllık bir medyan takip süresince olan ham olay oranlarındaki farka dayanmaktadır
KABG = koroner arter bypass grefti; KKH: koroner kalp hastalığı; MI = miyokart enfarktüsü; PTKA = perkütan transluminal koroner anjiyoplasti.

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

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

Atorvastatin ile tedavi sırasında ortalama LDL-K seviyesi 73 mg/dL (1,9 mmol/L) ve plasebo ile tedavi sırasında 129 mg/dL (3,3 mmol/L) bulunmuştur. Medyan takip 4,9 yıl olmuştur.

Birincil sonlanım noktası olan ölümcül ve ölümcül olmayan inme riskini atorvastatin 80 mg plaseboya göre %15 azaltmıştır (HR 0,85; %95 GA, 0,72-1,00; p=0,05 ya da başlangıç faktörlerine göre ayarlama yaptıktan sonra 0,84; %95 GA 0,71-0,99; p=0,03). Tüm nedenlerden mortalite atorvastatin için %9,1 (216/2365) buna karşılık plasebo için %8,9 (211/2.366) bulunmuştur.
Bir post-hoc analizde atorvastatin 80 mg plasebo ile karşılaştırıldığında iskemik inme sıklığını azaltmış (218/2.365, %9,2'e karşılık 274/2.366, %11,6, p=0,01) ve kanamalı inme sıklığını arttırmıştır (55/2.365, %2,3'e karşılık 33/2.366, %1,4, p=0,02).

- Çalışmaya giren hastalardan daha önce kanamalı inme geçirmiş olanlarda kanamalı inme riski (atorvastatin için 7/45 buna karşılık plasebo için 2/48; HR 4,06; %95 GA, 0,84-19,57) ve iskemik inme riski gruplar arasında benzer bulunmuştur (atorvastatin için 3/45 buna karşılık plasebo için 2/48; HR 1,64; %95 GA, 0,27-9,82).

- Çalışmaya giren hastalardan daha önce laküner enfarkt geçirmiş olanlarda kanamalı inme riski artmış (atorvastatin için 20/708 buna karşılık plasebo için 4/701; HR 4,99; %95 GA, 1,71-14,61), ancak bu hastalarda iskemik inme riski de azalmıştır (atorvastatin için 79/708 buna karşılık plasebo için 102/701; HR 0,76; %95 GA, 0,57-1,02). Daha önce laküner enfarkt geçirmiş ve günde 80 mg atorvastatin kullanan hastalarda net inme riskinin artmış olması olasıdır.

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

Pediyatrik popülasyon

6-17 Yaş Arası Pediyatrik Hastalarda Heterozigot Ailevi Hiperkolesterolemi

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

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

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

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

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

3 yıllık çalışma boyunca atorvastatin tedavisi alan pediyatrik ve adölesan HeFH hastalarında veriler büyüme ve gelişme üzerinde ilaç etkisi olmamasıyla uyumlu olmuştur (yani boy, kilo,

Tanner evresi, Araştırmacının Genel Olgunlaşma ve Gelişme Değerlendirmesi). Yaşa göre, cinsiyete göre ve vizite göre boyda, ağırlıkta ve VKİ'de dikkati çeken, araştırmacının değerlendirdiği ilaç etkisi olmamıştır.

Heterozigot Familyal Hiperkolesterolemisi olan Adölesan Erkek ve Kız Çocuklarda Atorvastatinin Lipit Düşürücü Etkisi (mmol/L)

Zaman	N	TK (SS)	LDL-K (SS)	HDL-K (SS)	TG (SS)	Apo B (SS)#
Başlangıç değeri	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
30. Ay	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
36. Ay/TS	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TK= total kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG = trigliserit; Apo B = apolipoprotein B; TS= Tedavinin sonu
"36. Ay/TS" 36 aydan önce katılımı sonlanan hastaların yanısıra 36 aylık katılımı tamamlayan hastaların son vizit verilerini içermektedir;
"*"= 30. Ay parametresi için N değeri 207'dir;
"**"= Başlangıç değeri parametresi için N değeri 270'dir;
"***" = 36. Ay/ET parametresi için N değeri 243'tür;
"#"= Apo B için g/L'dir.

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel 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 biyoyararlanıma sahiptir. Atorvastatinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %12'dir ve HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin sistemik yararlanımı yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlılık gastrointestinal mukozadaki pre-sistemik klirense ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlanır.

Dağılım:

Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 L'dir. Atorvastatin plazma proteinlerine ≥%98 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Atorvastatin primer olarak karaciğerde ve karaciğer dışında metabolize edildikten sonra safra ile atılır. Bununla birlikte atorvastatinin yeniden enterohepatik sirkülasyona girişi önemsiz boyutta görünmektedir. Atorvastatinin insanda ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 14 saattir. Aktif metabolitlerin katkısına bağlı olarak HMG-KoA redüktazın inhibitör etkinliğinin yarı ömrü yaklaşık 20-30 saattir.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Doğrusallık/doğrusal olmayan durum verisi saptanmamıştır.

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

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

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

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetersizliğinin atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının ya da lipid etkilerinin üzerinde etkisi yoktur.

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

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bir dizi testte (4 *in vitro ve* 1 *in vivo*) atorvastatinin mutajenik ve klastojenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir. Atorvastatin sıçanlarda karsinojenik bulunmamıştır ancak farede yüksek dozlarda (insanda önerilen en yüksek dozla erişilen EAA_{0-24} değerinin 6-11 katı ile sonlanan) erkeklerde hepatoselüler adenomlar ve dişilerde hepatoselüler karsinomlar gözlenmiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kalsiyum karbonat
Mikrokristalin selüloz PH101
Mikrokristalin selüloz PH102
Kroskarmeloz sodyum
Hidroksipropil selüloz-L
Polisorbat 80
Magnezyum stearat

Film kaplama maddeleri:

- Opadry YS-1-7040 White (hidroksipropil metil selüloz, polietilen glikol, titanyum dioksit (E171), talk)
- Simetikon emülsiyonu (simetikon, stearat emülgatörler, sorbik asit (E200), benzoik asit (E210), kıvam arttırıclar, su)

6.2 Geçimsizlikler

İlgili değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^{o}C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü aluminyum folyo, diğer yüzü şekillenebilen aluminyum folyo (Formpack) kaplı alu – alu blister

Her bir karton kutu 30 veya 90 tablet içermektedir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303
Küçükçekmece / İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24
E-posta: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

209/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2006
Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ