

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATOPİR 20/100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Atorvastatin kalsiyum*	20,72 mg
Asetilsalisilik asit	100,00 mg

* 20 mg Atorvastatin'e eşdeğer.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (DC)	246,52 mg
Karmelloz sodyum	10,00 mg
Ac-di-sol	12,00 mg
Dodesil sülfat	8,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

Hiperkolesterolemi

Diyete ve farmakolojik olmayan diğer yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemi, heterozigot hiperkolesterolemi veya kombine (karma) hiperlipidemili 10 yaş üzerindeki adolesanlar ve yetişkinlerde 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.

Tip II diyabette primer koruma

Yüksek kolesterol seviyeleri hesaba katılmaksızın klinik olarak tanımlanmış koroner kalp hastalığı olmayan en az ilave bir risk faktörüne sahip diyabet hastalarında kardiyovasküler olay riskini azaltmada endikedir.

Anti trombotik olarak;

- Stabil olmayan angina pektoris ve risk altındaki (diyabetik, hipertansif, hiperlipidemik) hastalarda koroner trombozun önlenmesinde
- Miyokart enfarktüsü geçirmiş kişilerde yeni bir enfarktüsün önlenmesinde
- Kardiyovasküler cerrahide özellikle aorta koroner bypass ve arteryovenöz şantlarda, post-operatif tromboz ve embolinin önlenmesinde
- Geçici iskemik ataklarda ve inme profilaksisinde

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Atorvastatinin tavsiye edilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Asetilsalisilik asitin uzun süreli kullanım için genel dozu günde bir kere 75 mg-100 mg'dır. Başlangıç dozunun seçimi, her bir hastanın başlangıçtaki LDL-kolesterol seviyesi, tedavi hedefi ve hastanın tedaviye verdiği cevap hesaba katılarak yapılmalıdır. Eğer gerekliyse, doz 4 hafta sonra bir sonraki doz seviyesine ayarlanabilir. Atorvastatinin maksimum günlük dozu 80 mg'dır. Atorvastatinin plazma maruziyetini arttıran, etkileşime giren ilaçlar alan hastalar için başlangıç dozu günde bir kere 10 mg atorvastatin dozu olmalıdır ve 80 mg'dan daha düşük maksimum dozun düşünülmesi gerekebilir. Bazı durumlarda doz azaltılması veya bunun pratik olarak mümkün olmadığı koşullarda, geçici olarak durdurulması düşünülebilir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ATOPİR'in böbrek yetmezliği olan hastalarda doktor kontrolünde dikkatli kullanılması önerilir. ATOPİR, şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Orta-şiddetli derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ATOPİR içeriğindeki atorvastatine verilen terapötik cevap etkilenmemektedir, fakat ilaca maruziyet büyük ölçüde artmaktadır. C_{maks} yaklaşık 16 kat, $EAA_{(0-24)}$ yaklaşık 11 kat artmaktadır. Bu yüzden karaciğer hastalığı geçmişi olan ve/veya yüksek miktarda alkol tüketen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

ATOPİR içeriğindeki asetilsalisilik asit nedeniyle doktora danışılmadan 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

70 yaş ve üzeri hastalarda 80 mg/gün'e kadar atorvastatin dozlarında yeterli tedavi deneyimi elde edilmiştir. Önerilen dozların kullanıldığı yaşlı hastalarda etkinlik ve güvenilirlik genel popülasyondaki ile benzer olmuştur. Yaşla ilgili herhangi bir doz önerisi verilmemiştir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

ATOPİR, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Atorvastatin, aspirin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda
- Peptik ülser varlığında veya öyküsünde, beyin kanaması gibi diğer kanamalı durumlarda
- Hemofili ve diğer kanama bozukluklarında
- Birlikte antikoagülan (heparin, kumarin türevi vb.) kullananlarda
- Serum transaminaz seviyelerinde normal seviyenin üst limitinin 3 katı oranında (3xULN) açıklanamayan inatçı yükselmeler görülen veya aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde ve doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda
- Ciddi böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- 15 mg/hafta'dan daha yüksek dozda metotreksat kullanıldığında (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aspirin

Aspirin gastrointestinal kanamayı indükleyebilir. Hipertansiyonu olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Çocuklara verildiğinde aspirin ile Reye sendromu arasında muhtemel bir ilişki bulunmaktadır. Reye sendromu beyin ve karaciğeri etkileyen ve ölümcül olabilen çok ender görülen bir hastalıktır. Bu nedenle spesifik olarak endike değilse (örn., Kawasaki hastalığı tedavisinde) 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Astımı, alerjik riniti, nazal polipi, kronik veya tekrarlayan gastrik veya duodenal şikayetleri, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, dehidratasyon, karaciğer veya böbrek yetmezliği (şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Aspirin menstural kanamayı arttırabileceğinden menore sırasında kullanımı önerilmemektedir.

Asetilsalisilik asit kullanımı ile ilişkili olarak, Steven-Johnsons sendromunun da dahil olduğu ciddi cilt reaksiyonları nadiren bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Deride raş, mukozal lezyonlar veya aşırı duyarlılığa dair herhangi bir belirti gözleendiği anda aspirin kullanımı bırakılmalıdır.

Düşük dozlarda asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltmaktadır. Bu nedenle, ürik asit atılımı azalma eğiliminde olan hastalar gut atakları yaşayabilirler .

Cerrahi operasyonlar sırasında (diş çekimi gibi minör cerrahi girişimler de dahil) ve operasyondan sonra, kanama eğiliminde artışa yol açabilir. Tedavinin geçici olarak durdurulması gerekli olabilir.

Atorvastatin

Karaciğer ile ilgili etkiler

Karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlanmadan önce ve başlandıktan sonra periyodik olarak yapılmalıdır. Karaciğer bozukluğunu gösteren herhangi bir işaret veya semptom gelişen hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Transaminaz seviyeleri yükselen hastalar anormallikler düzelene kadar izlenmelidir. ALT veya AST'deki artış normal direncin üst limitinin 3 katından daha fazla olduğunda ATOPİR dozunun azaltılması veya bırakılması önerilmektedir.

Önemli miktarda alkol tüketen ve/veya karaciğer rahatsızlığı geçmişi olan hastalarda ATOPİR dikkatli kullanılmalıdır.

Kolesterol seviyelerinde agresif düşüş ile inme önlenmesi

Koronar kalp hastalığı olmayan yakın zamanda inme veya geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda inme alt tiplerinin post-hoc analizinde, plaseboya kıyasla 80 mg atorvastatin dozuna başlanan hastalarda hemorajik inme insidansı daha yüksek bulunmuştur. Artan riskin özellikle

çalışma başlangıcında önceden hemorajik inme veya lakunar enfarktüsü olan hastalarda olduğu açıklanmıştır. Önceden hemorajik inme veya lakunar enfarktüsü olan hastalar için 80 mg atorvastatinin risk ve yarar dengesi belirsizdir ve hemorajik inmenin potansiyel riski tedaviye başlanmadan önce dikkatli bir şekilde düşünülmelidir (bölüm 5.1'e bakınız).

İskelet kası üzerine etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile tedavi miyalji, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz başlangıcı ile ilişkili olmuştur. Statin tedavisinde olan ve kaslarda ağrı veya hassasiyet, kas zayıflığı veya kas krampı gibi açıklanamayan kas semptomları olan tüm hastalarda miyopati düşünülmelidir. Bu gibi durumlarda kreatin kinaz seviyeleri ölçülmelidir.

Kreatinin kinaz ölçümü

Kreatinin kinaz (CK), sonucun yanlış yorumlanmasına neden olabilecek ağır egzersizden sonra ya da kreatinin kinaz artışına neden olabilecek bir durumun varlığında ölçülmemelidir. Kreatinin kinaz'ın başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ($>5xULN$) bunu doğrulamak için 5-7 gün içinde tekrar test yapılmalıdır. Tekrarlanan test, başlangıç değerlerinin $CK > 5xULN$ olduğunu doğrular ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviden önce

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, atorvastatin, miyopati/rabdomiyolize karşı hastayı duyarlı hale getirebilecek faktörlerin bulunduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bu faktörler:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Kişisel ya da ailesel kalıtsal kas bozukluğu hikayesi
- Statin ya da fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi hikayesi
- Karaciğer hastalığı ve /veya vücuda zarar verecek ölçüde devamlı alkol kullanımı
- Yaşın 70'in üzerinde olunması

Böyle hastalarda, atorvastatin tedavisinin riski, sağlanacak faydaya göre değerlendirilmeli ve hasta klinik olarak izlenmelidir. Kreatinin kinaz düzeylerinin başlangıç değerleri belirgin ölçüde yüksek ise ($CK > 5 \times ULN$) tedaviye başlanmamalıdır.

Tedavi sırasında

Statin tedavisi alan hastalarda kas ağrısı zayıflığı veya kas krampları görüldüğünde CK seviyeleri mutlaka ölçülmelidir. Eğer CK seviyeleri önemli ölçüde yükseldiyse ($> 5 \times ULN$) veya musküler semptomlar şiddetliyse ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa ($CK \leq 5 \times ULN$ olsa bile) tedavi sonlandırılmalıdır. Eğer semptomlar kaybolur ve CK seviyeleri normale dönerse, etkili en düşük dozun kullanılması ve hastanın yakından izlenmesi koşuluyla atorvastatin tedavisinin yeniden başlatılması veya başka bir HMG-CoA redüktaz inhibitörünün kullanılması düşünülebilir.

Miyokart infarktüs olasılığını göğüs ağrısından ayırabilmek için CK seviyelerindeki bu yükselmeler akılda tutulmalıdır.

Bu sınıftaki diğer ilaçlarda olduğu gibi akut renal yetmezlik ile birlikte rabdomiyoliz durumu bildirilmiştir. Renal yetmezlik öyküsü rabdomiyolizin gelişmesi için risk faktörü oluşturabilir. Bu gibi hastalar iskelet kası etkileri için daha yakından monitörize edilmelidir.

CK seviyeleri ($> 10 \times ULN$) üzerine çıkması durumunda veya rabdomiyaliz teşhisi konduğunda ve/veya şüphelenildiğinde atorvastatin kullanımını durdurulmalıdır.

Atorvastatin ile birlikte atorvastatinin plazma konsantrasyonunu arttıracak siklosporin, eritromisin, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niasin, gemfibrozil, diğer fibratlar veya HIV- proteaz inhibitörleri gibi belirli ilaçlar alındığında rabdomiyolizin de dahil olduğu doz ile ilişkili yan etkiler artmaktadır. Miyopati riski ezetimibin eş zamanlı olarak kullanılması ile artabilir. Eğer mümkünse alternatif (etkileşime girmeyen) tedaviler bu ilaçların yerine düşünülmelidir. Bazı durumlarda bu ilaçlarla atorvastatinin birkaç gün birlikte alınması gerektiği koşullarda doz azaltılması veya bunun pratik olmadığı durumlarda atorvastatin ile tedavinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir. Eğer etkileşime giren ilaçlar ile birlikte kullanım kaçınılmaz ise atorvastatinin başlangıç dozu günde 10 mg olmalıdır. Siklosporin, klaritromisin ve itrakonazol kullanılması gereken durumlarda atorvastatinin daha düşük maksimum dozu

kullanılmalıdır (bölüm 4.5'e bakınız). Gerekli olan en düşük atorvastatin dozunun sağlanması için lipit seviyeleri izlenmelidir.

Fusidik asit tedavisi sırasında atorvastatin ile tedavinin geçici olarak durdurulması uygun olabilir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

İstisnai vakalarda bazı statinlerle özellikle de uzun süreli tedavide interstisyel akciğer hastalığı bildirilmiştir (bölüm 4.8'e bakınız). Bunlar dispne, kuru öksürük ve genel sağlık durumunun bozulması (halsizlik, kilo kaybı ve ateş) gibi belirtileri içerebilir. Eğer bir hastada intestinal akciğer hastalığının geliştiğinden şüpheleniliyorsa statin tedavisine devam edilmemelidir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Laktoz uyarısı

ATOPİR'in her bir dozunda 123,26 mg laktoz vardır. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aspirin

Non-steroidal antiromatizmal ilaçların etkilerini ve yan etkilerinin, metotreksatın istenmeyen etkilerinin, antikoagülanların (örn., heparin ve kumarin türevleri) etkilerini ve steroidlerle birlikte alındığında gastrointestinal kanama riskini artırır. Furosemid, spironolakton benzeri diüretiklerin ve probenesid gibi ürikozürük ilaçların etkilerini azaltır. Diyabetli hastalarda kullanımında, insülin veya oral antidiyabetiklerin (sülfonilüre grubu) dozunun ayarlanması gerekebilir.

Metotreksat (>15 mg/hafta):

Asetilsalisilik asit metotreksatın renal klerensini azalttığından metotreksat ve asetilsalisilik asitin kombine olarak kullanımı, metotreksatın hemotolojik toksisitesini artırır. Bu nedenle metotreksat

(15 mg/hafta'dan daha yüksek dozlarda) ile asetilsalisilik asitin eş zamanlı olarak kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Aspirin antikoagülan ve oral hipoglisemik ilaçların etkilerini artırabilmektedir. Klopidogrel ve tiklopidin gibi diğer antitrombosit etkili ilaçlar ve sertralin ve paroksetin gibi selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI'lar) kanama riskini artırmaktadır.

Kortikosteroidlerle birlikte kullanımı gastrointestinal kanama ve ülser riskini artırabilmektedir; kortikosteroidler plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır.

Aspirin spironolaktonun diüretik etkilerini antagonize edebilir ve asetazolamit atılımını azaltabilir (toksikite riski).

Aspirin digoksin ve lityumun renal atılımını bozmakta ve plazma konsantrasyonlarını artırmaktadır. Aspirin tedavisine başlandığında digoksin ve lityum plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Doz ayarlaması gerekebilir.

NSAİİ'ler diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkilerini azaltabilir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ADE inhibitörlerinin eşzamanlı olarak uygulanması akut renal yetmezlik riskini artırır.

NSAİİ'lar ile siklosporin veya takrolimusun birlikte kullanımı, siklosporin ve takrolimusun nefrotoksik etkilerini artırabilmektedir. Aspirin ile bu ajanların birlikte kullanımında renal fonksiyon izlenmelidir.

Aspirin ve alkolün birlikte kullanımı gastrointestinal kanama riskini artırmaktadır.

Atorvastatin

HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle ile tedavi sırasında siklosporinin, fibratların, eritromisinin dahil olduğu makrolid antibiyotiklerin, azol antifungallerin, HIV-proteaz inhibitörlerinin veya niasinin eş zamanlı olarak kullanılması miyopati riskini artırır ve seyrek durumlarda rabdomiyoliz ile birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu miyoglobinüri ikincil olarak sonuçlanmıştır. Bu ilaçların atorvastatin ile birlikte alınması gereken durumlarda eşzamanlı tedavinin risk ve yararları dikkatli olarak düşünülmelidir. Hastalar atorvastatinin plazma konsantrasyonunu arttıran ilaçlar aldığı anda atorvastatinin başlangıç dozu günde 10 mg olmalıdır.

Siklosporin, klaritromisin ve itrakonazol alınması durumunda atorvastatinin daha düşük bir maksimum dozu kullanılmalıdır. Kullanılması gereken en düşük atorvastatin dozunun sağlanması için lipit seviyeleri izlenmelidir.

Taşıyıcı inhibitörler

Atorvastatin ve atorvastatinin metabolitleri OATP1B1 taşıyıcısının substratlarıdır. 10 mg atorvastatin ile 5.2 mg/kg/gün siklosporinin birlikte uygulanması atorvastatinin EAA'sında 8.7 kat artış ile sonuçlanmıştır. Atorvastatin ile siklosporinin birlikte uygulanmasının gerekli olduğu durumlarda atorvastatin dozu 10 mg'ı aşmamalıdır.

Klaritromisin

Klaritromisin sitokrom P4503A4 inhibitörü olarak bilinir. Klaritromisin (günde iki kere 500 mg) ile atorvastatinin birlikte uygulanması atorvastatinin EAA'sında 4.4 katlık bir artışa sebep olmuştur. Klaritromisin ile atorvastatinin birlikte uygulanmasının gerekli olduğu durumlarda günlük atorvastatin dozu 20 mg'ı aşmamalıdır. 40 mg veya 80 mg atorvastatine ihtiyaç duyan hastalar klaritromisin ile birlikte tedavi sırasında dozları düşürmelidir veya alternatif olarak (bu antibiyotiğin kısa süreli kullanımı için), pratik olmasa da atorvastatin ile tedavinin geçici olarak durdurulması tedavisi düşünülmelidir.

Eritromisin

Eritromisin sitokrom P4503A4'ün inhibitörü olarak bilinir. Sitokrom P450 3A4 inhibitörü olan eritromisin (günde üç kere 500 mg) ile atorvastatinin (10 mg) birlikte uygulanması toplam atorvastatin aktivitesine maruziyette %33 oranında artış ile sonuçlanmıştır.

Azitromisin

Atorvastatin (günde bir kere 10 mg) ve azitromisinin (günde bir kere 500 mg) birlikte uygulanması atorvastatinin plazma konsantrasyonunu değiştirmemiştir.

İtrakonazol

Günlük 20 ila 40 mg atorvastatin ile 200 mg itrakonazolün birlikte uygulanması atorvastatin EAA'sında 2.5-3.3 katlık bir artış ile sonuçlanmıştır. Atorvastatin ile itrakonazolün birlikte

uygulanması gereken durumlarda günlük atorvastatin dozu 40 mg'ı aşmamalıdır. Normalde 80 mg atorvastatine ihtiyaç duyan hastalar itrakonazol ile eşzamanlı tedavi sırasında dozlarını düşürmelidir veya pratik olmasa da atorvastatin ile tedavinin geçici olarak durdurulması tedavisi düşünülmelidir .

Proteaz inhibitörleri:

Atorvastatin ve proteaz inhibitörlerinin beraber uygulanması atorvastatinin plazma konsantrasyonunda yaklaşık 2 kat artış ile ilişkilidir. Kullanılması gereken en düşük atorvastatin dozunun sağlanması için lipit seviyeleri izlenmelidir. Atorvastatinin tipranavir+ritonavir kombinasyonu veya telaprevir ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Lopinavir+ritonavir kombinasyonu ile atorvastatin dikkatli kullanılmalı, mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir. Darunavir+ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir ile atorvastatinin günlük kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir. Nelfinavir ile atorvastatinin günlük kullanımı 40 mg'ı geçmemelidir.

Diltiazem hidroklorid

40 mg atorvastatin ile 240 mg diltiazemin birlikte uygulanması atorvastatinin EAA'da %51 artış ile sonuçlanmıştır. Doz ayarlamasının ardından veya diltiazeme başlanmasının ardından Kullanılması gereken en düşük atorvastatin dozunun sağlanması için lipit seviyeleri izlenmelidir.

Ezetimib

Ezetimibin tek başına kullanımı miyopati ile ilişkilidir. Miyopati riski atorvastatin ve ezetimibin birlikte kullanılması ile artabilir.

Sitokrom P450 3A4 indükleyicileri

Atorvastatin ile sitokrom P450 3A4 indükleyicilerinin (örn efavirenz, rifampin, St. John's wort) beraber uygulanması atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında değişken düşümlere sebep olabilir. Rifampin uygulanmasının ardından atorvastatinin gecikmiş uygulaması atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında belirgin bir düşüş ile ilişkili olduğundan, rifampinin ikili etkileşim mekanizmasından dolayı, atorvastatin ile rifampinin birlikte uygulanması önerilmektedir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin atorvastatin konsantrasyonunda belirgin artışa yol açtığı gösterilmiştir. Siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, pozakonazol gibi ve ritonavir, lopinavir atazanavir, indinavir, darunavir vb. HIV proteaz inhibitörleri gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin başka ilaçlarla birlikte uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Atorvastatinle birlikte uygulanmak zorunda olduğu durumlarda düşük başlangıç dozu ve düşük maksimum doz göz önünde bulundurulmalıdır ve hastaların düzenli klinik monitörizasyonu önerilmelidir.

Eritromisin, ditiyazem, verapamil ve flukonazol gibi orta etkili CYP3A4 inhibitörleri atorvastatinin plazma konsantrasyonunu arttırabilir. Statinlerin eritromisinle kombinasyonu sonucunda artmış miyopati riski gözlenmiştir. Amiodaron veya verapamilin atorvastatinle etkileşimini değerlendiren çalışmalar henüz yürütülmemiştir. Amiodaron ve verapamilin CYP3A4 enzimin aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir ve bunların atorvastatinle birlikte uygulanması atorvastatinin artmış etkisiyle sonuçlanabilir. Bu bakımdan orta etkili CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında, atorvastatinin düşük maksimum dozu göz önünde bulundurulmalı ve hastanın uygun klinik gözlemi tavsiye edilmelidir. İnhibitörün ilk ve tekrarlayan dozlarının ayarlanmasından sonra uygun klinik monitörizasyon önerilmektedir.

Greyfurt suyu CYP3A4'ü inhibe eden bir veya daha fazla bileşen içermektedir ve CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonunu arttırabilir. 240 ml'lik bir bardak greyfurt suyunun alınımından sonra atorvastatinin EAA'sında %37'lik bir artış ve aktif ortohidroksi metaboliti için EAA'sında %20.4'lük artış meydana gelmiştir. Buna rağmen fazla miktarda greyfurt suyu atorvastatinin EAA'sını 2.5 kat ve aktif HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (atorvastatin ve metabolitleri) EAA'sını 1.3 kat arttırmıştır. Fazla miktarda greyfurt suyu ve atorvastatin alınması önerilmemektedir.

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

Verapamil ve amiodaron

Atorvastatin ve amiodaron veya verapamil etkileşim çalışması yapılmamıştır. Verapamil ve amiodaronun CYP3A4 aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir ve atorvastatin ile birlikte

uygulanması atorvastatine maruziyetin artması ile sonuçlanabilir. Kullanılması gereken en düşük atorvastatin dozunun sağlanması için lipit seviyeleri izlenmelidir.

Diğer

Gemfibrozil/Fibratlar

Fibratların tek başına uygulanması miyopati ile ilişkilidir. Atorvastatin tarafından indüklenen miyopati riski fibratların birlikte kullanımı ile artabilir. Gemfibrozil günde iki kere 600 mg ile birlikte uygulandığında atorvastatinin EAA'sında %24'lük artış ile sonuçlanmıştır.

Digoksin

10 mg Atorvastatin dozu ve digoksinin çoklu dozları birlikte kullanıldığında digoksinin plazmadaki kararlı durum konsantrasyonları etkilenmemiştir. Bununla birlikte, 80 mg atorvastatinin dozu ile digoksin birlikte uygulandığında digoksin konsantrasyonunu yaklaşık %20 oranında artmıştır. Bu nedenle digoksin kullanan hastalar dikkatli izlenmelidir.

Oral kontraseptifler

Norehisteron ile etinil estradiol içeren bir oral kontraseptifin atorvastatin ile birlikte kullanılması norehisteron ile etinil estradiolün plazma konsantrasyonlarında artışa sebep olmuştur. Bu konsantrasyon artışları oral kullanılan kontraseptif dozları seçilirken dikkate alınmalıdır.

Kolestipol

Atorvastatin kolestipol ile birlikte kullanıldığında plazma konsantrasyonu yaklaşık %25 oranında azalmıştır. Bununla birlikte kombine kullanımlarında elde edilmiş olan LDL-K seviyesindeki azalma her iki ilaç tek başına kullanıldığında elde edilmiş olan LDL-K seviyesindeki azalmadan daha fazladır.

Antasitler

Atorvastatin magnezyum ve alüminyum içeren antasitlerle birlikte kullanıldığında, atorvastatinin plazma konsantrasyonu yaklaşık %35 oranında azalır. Bununla birlikte LDL-K seviyelerini azaltıcı etkisi etkilenmemiştir.

Varfarin

Atorvastatinin varfarin ile birlikte uygulanması 80 mg atorvastatin dozunun ilk 4 günü sırasında protrombin zamanında minimal bir düşüşe sebep olmuştur (ortalama \pm SH 1.7 ± 0.4 saniyelik) . 15 gün devam eden doz alımından sonra protrombin zamanı tedavinin sonunda normale dönmüştür. Buna rağmen varfarin tedavilerine atorvastatin ekleneceği zaman hastalar yakından izlenmelidir.

Fenazon

Fenazon ve atorvastatinin çoklu dozlarının birlikte uygulanması fenazonun klerensinde çok az ya da saptanamayacak kadar bir etki gösterir.

Simetidin

Simetidin ve atorvastatin ile yapılan bir çalışmada etkileşim gözlenmemiştir.

Amlodipin

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir ilaç etkileşimi çalışmasında 80 mg atorvastatin ile 10 mg amlodipinin birlikte uygulanması atorvastatin EAA'sında %18'lik bir artışla sonuçlanmıştır.

Fusidik asit

Atorvastatin ve fusidik asit ile etkileşim çalışması yürütülmemesine rağmen rabdomiyoliz gibi ciddi kas problemleri bu kombinasyonun pazarlama sonrası deneyimlerde rapor edilmiştir. Hastalar yakından izlenmelidir ve atorvastatin ile tedavinin geçici olarak durdurulması uygun olabilir.

Diğer

Antihipertansif ve hipoglisemik ilaçlarla birlikte atorvastatinin uygulandığı klinik çalışmalarda klinik olarak anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Hamilelik planlanması durumunda atorvastatin tedavisinin sonlandırılmasından konsepsiyona kadar 1 aylık zaman aralığı bırakılmalıdır.

ATOPİR gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Aspirin anne sütüne geçebilir. Bebeğe Reye sendromu riskine neden olduğundan kullanımından kaçınılmalıdır. Sıçanlarda atorvastatinin plazma konsantrasyonları süttekiyle benzerdir. Atorvastatinin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden süt veren anneler tarafından kullanılması tavsiye edilmez.

ATOPİR emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Hayvan çalışmalarında atorvastatin fertilite üzerine etki oluşturmamıştır ve teratojenik olmamıştır. Bununla birlikte maternal olarak toksik

dozlarda hem sıçanlarda hem de tavşanlarda fetal toksisite gözlenmiştir. Sıçan yavrularının gelişimi gecikmiştir ve doğum sonrası sağkalım oranı yavruların atorvastatine maruziyeti süresince insanlarda beklenildiği gibi sırasıyla 6 ve 21 kat azalmıştır.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ATOPİR'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Bununla birlikte atorvastatin kullanan hastalarda atorvastatinin araç ve makine kullanımını etkileyecek herhangi bir bozulma veya zarar oluşturacağına dair advers etki bildirimi olmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aspirin

Asetilsalisilik asitin istenmeyen etkilerinin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Cilt reaksiyonları gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Ciddi cilt reaksiyonları gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (eksudatif multiform eritem) eşlik eden tansiyon düşüklüğü, nefes almada güçlük, anafilaktik şok, anjioödem (özellikle astımlılarda)

Cilt bozuklukları

Seyrek: Steven Johnsons sendromu, Lyells sendromu, purpura, eritema nodosum

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Gastroduodenal şikayetler; mide ekşimesinden dolayı duyulan göğüste yanma hissi, bulantı, kusma, karın ağrısı

Seyrek: Gastro-intestinal kanama (hematemez, melena, eroziv gastrit); bu durum çok seyrek olguda demir eksikliği anemisine yol açabilir.

Gastro-intestinal ülserler; bu durum çok seyrek olguda perforasyona yol açabilir.

Hepatobilier bozukluklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış.

Dolaşım sistemi bozuklukları

Seyrek: Hemorajik vaskülit

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Kanama riskinde artış. örn: Olası kanama zamanının uzamasına bağlı olarak burun kanaması, dişeti kanaması ya da cilt altında kanama. Bu etki kullanımı takiben 4-8 saat sürebilir.

Seyrek veya çok seyrek: Trombositopeni, granülositoz, aplastik anemi. Ciddi kanamalar; özellikle hipertansiyonu kontrol altına alınmamış ve beraberinde antihemostatik ilaç kullanımı olan kişilerde hayatı tehdit edici beyin kanaması vakaları rapor edilmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları/ kulak ve iç kulak bozuklukları

Seyrek: İntrakranial hemoraji

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, duyma kabiliyetinde bozukluk; kulak çınlaması ve bilinç karışıklığı doz aşımı semptomları olabilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Bronkospazm, astım krizler

Atorvastatin

Atorvastatin tedavisiyle bildirilen advers etkiler genellikle hafif ve geçici olmuştur. 16.066 kişiyle gerçekleştirilen plasebo kontrollü klinik çalışma veri tabanlarında hastalar ortalama 53 hafta süresince tedavi edilmiştir. Atorvastatin tedavisinde olan hastaların %5.2'si advers etkilerden dolayı çalışmayı yarıda bırakmıştır (plasebo grubunda çalışmayı yarıda bırakanların oranı %4.0).

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi

Yaygın olmayan: Hipoglisemi, kilo alımı, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Kabus görme, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı,

Yaygın olmayan: Sersemlik , parestezi, hipoestezi, disguzi, amnezi

Seyrek: Periferal nöropati

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Çok seyrek: Duyma kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Faringolaringeal ağrı, epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Konstipasyon, diyare, dispepsi, mide bulantısı, flatulans

Yaygın olmayan: Kusma, pankreatit, karında rahatsızlık, eruktasyon

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Hepatit

Seyrek: Kolestazis

Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi, deri döküntüsü, prurit

Seyrek: Anjiyonörotik ödem, eritem multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil büllöz döküntüler

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Kas yorgunluğu, boyun ağrısı

Seyrek: Miyopati, miyozit, rabdomiyoliz, tendopati, tendon rüptürü

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Halsizlik, asteni, göğüs ağrısı, periferik ödem, halsizlik, pireksi

Ölçülen parametre etkisi

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testi anormalliyi, artmış kan kreatinin fosfokinaz seviyelerinde artış

Yaygın olmayan: İdrarda lökosit bulunması

Atorvastatin alan hastaların %1.3'ünde ALT seviyelerinde yükselme bildirilmiştir. Serum ALT seviyelerinde klinik olarak önemli yükselme atorvastatin tedavisi gören 2483 hastanın 19'unda meydana gelmiştir (%0.8). Bu durum doz ilişkili ve 19 hastada da geri dönüşümlü olmuştur. 10 vakada, artış ilk olarak tedavi başlangıcının 12. haftasında gözlenmiştir. Sadece 1 olgu 36 hafta sonra oluşmuş ve sadece bir hasta hepatiti düşündüren semptomlara sahip olmuştur.

Klinik çalışmalarda diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin %3.1'lik oranıyla karşılaştırıldığında atorvastatin tedavisinde olan 2452 hastanın 62'sinde (%2.5) yükselmiş serum CPK seviyeleri (üst sınırnın 3 katı) yükselmiştir. Atorvastatinle tedavi edilen sadece 11 hastada

normal üst sınır aralığının 10 katı üzerindeki seviyeler görülmüştür (%0.4). 11 hastadan sadece 3'ü eş zamanlı kas ağrısına, hassasiyete ve zayıflığa sahip olmuştur.

Aşağıda belirtilen advers etkiler bazı statinlerle bildirilmiştir

- İnsomnia, kabus görme dahil uyku bozuklukları
- Hafıza kaybı
- Seksüel fonksiyon bozukluğu
- Depresyon
- İstisnai vakalarda özellikle de uzun süreli tedavi ile birlikte gelişen interstisyel akciğer hastalığı durumları

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

Aspirin

ATOPİR içeriğindeki düşük dozda aspirin ile doz aşımı muhtemel değildir. Gerektiğinde gastrik lavaj, zorlu alkali diürez ve destekleyici tedavi uygulanabilir. Asit/baz dengesinin tekrar kurulması gerekebilir.

Atorvastatin

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Aspirin

Farmakoterapötik grup: Trombosit Agregasyon İnhibitörleri (Heparin hariç).

ATC Kodu: B01AC06

ATOPIR içeriğindeki asetilsalisilik asit analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar, antiagregan ve antitrombotik etkilere sahiptir. Prostaglandinler arasındaki dinamik denge trombositler ve damar endotel hücreleri arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde yer alan önemli bir mekanizmalardan biridir. Vasküler endotelde üretilen prostasiklin (PGI₂) vazodilatör ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkilere sahiptir. Trombositlerde sentezlenen tromboksan A₂ (TXA₂) ise vazokonstriksiyon ve agregasyona yol açar. Vasküler endotel hasarında, örneğin aterosklerozda, PGI₂ sentezi aksar ve TXA₂ fazlaşır. Asetilsalisilik asit prostaglandin sentezi için gerekli olan siklooksijenaz enzimini dönüşümsüz olarak inhibe eder. Trombositler bu enzimi tekrar sentez edememeleri nedeniyle, ömürlerinin geri kalan kısmında (7-10 gün) TXA₂ sentezleyemezler ve agregasyon özellikleri kaybolur. Bunun aksine, damar endotel hücrelerinde asetilenmiş siklooksijenaz hemen yenilenir ve PGI₂ sentezi devam eder.

Atorvastatin

Farmakoterapötik grup: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

ATC Kodu: C10AA05

Atorvastatin, kolesterol dahil sterollerin prekürsörü olan, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A'nın mevalonata dönüşümünden sorumlu, selektif, HMG-CoA redüktazın kompetitif inhibitörü olan hız kısıtlayıcı hipolipidemik bir enzimdir. Karaciğerdeki trigliseritler ve kolesterol VLDL ile birleşir ve periferel dokulara dağıtım için plazma içine serbest bırakılır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) VLDL'den oluşur ve öncelikle yüksek afiniteli LDL reseptör vasıtasıyla katabolize edilir.

Atorvastatin, HMG-CoA redüktazı ve karaciğerde karaciğer sentezini inhibe ederek ve karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısını artırıp LDL'nin hücre içine alınımını ve katabolizmasını artırarak plazma kolesterol ve lipoprotein seviyesini düşürür.

Atorvastatin LDL üretimini ve LDL parçacıklarının sayısını azaltır. Atorvastatin LDL reseptör aktivitesinde belirgin ve sistemik bir artış sağlar ve dolaşımda bulunan LDL parçacıklarının kalitesini olumlu yönde değiştirir.

Dolaşımdaki HMG-CoA redüktazı inhibe edici etkisinin %70'inden aktif metabolitler sorumludur.

Gerçekleştirilen bir doz yanıt çalışmasında atorvastatinin HDL-K seviyelerinde değişen artışlar sağlarken total K, LDL-K, apolipoprotein B ve trigliserid seviyelerini düşürdüğü aşağıda verilen

Tablo 1'de gösterilmiştir.

Atorvastatin Dozu (mg)	N	Total-K	LDL-K	Apo-B	TG	HDL-K
Plasebo	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3
80	11	-46	-61	-50	-27	3

Başlangıçtan itibaren düzeltilmiş ortalama %'si

Atorvastatin apolipoprotein A1 seviyesinde değişken fakat küçük bir artış meydana getirmiştir. Bununla birlikte, belirgin bir doz yanıt etkisi olmamıştır.

24 tamamlanmış çalışmanın mevcut klinik veri tabanlarının derlemesi atorvastatinin HDL-K seviyelerini arttırırken LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarını düşürdüğünü göstermiştir.

Sonuçlar insüline bağımlı olmayan şeker hastaları dahil karma hiperlipidemili, ailesel olmayan hiperkolesterolemili ve ailesel heterozigot hiperkolesterolemili hastalarda elde edilen sonuçlarla tutarlı olmuştur.

Atorvastatin, lipit düşürücü tedavilere genellikle cevap vermeyen bir popülasyon grubu olan ailesel hiperkolesterolemili hastalarda LDL-K seviyelerinin düşürülmesinde etkilidir. Maksimum dozda kombine ilaç tedavisi ile LDL-K seviyesinde \leq %15 azalma sağlanan homozigot ailesel hiperkolesterolemili veya ağır hiperkolesterolemili 6-51 yaş arası 41 hastaya günde 40-80 mg

atorvastatin uygulanmıştır. Homozigot ailesel hiperkolesterolemili 24 hasta 80 mg atorvastatin kullanmıştır. 24 hastanın 19'u LDK seviyelerinde %15'ten daha fazla düşüşle tedaviye cevap vermişlerdir (ortalama %26, aralık %18-%42).

Koroner arter bypass ameliyatı (KABC) geçirmiş hastalarda enflamatuvar cevaplar, endotelial hücre fonksiyonu ve kan koagülasyon sistemi üzerine atorvastatin artı aspirin kombinasyon tedavisinin etkileri aspirin monoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Hastalar atorvastatin artı aspirin kombine tedavi grubu (10 mg atorvastatin + 100 mg aspirin) ve aspirin monoterapi (100 mg) grubuna randomize edilmişlerdir. Sonuç olarak atorvastatin artı aspirin kombine tedavisinin KABC'den sonra hastaya yararlı etkilerinin olabileceği belirtilmiştir.

Yapılan bir çalışmada prognostik inflamatuvar ve nütrisyonel indeks aracılığıyla hemodiyaliz hastalarında (121 kişi arasından seçilmiş 52 kişi) kronik inflamasyon üzerine 8 haftalık asetil salisik asit (ASA) (100 mg/gün) ve atorvastatin (10 mg/gün) kombine tedavisinin etkileri değerlendirilmiştir. Laboratuvar hesaplamaları, antropometrik ve vücut kompozisyonu ölçümleri saptanmıştır. ASA ve atorvastatin kombinasyonu ile tedaviden sonra lipit profilinde anlamlı ölçüde ($P<0.001$) yüksek oranda düşüş, HDL seviyelerinde artış ve inflamatuvar belirteçlerinde anlamlı ölçüde düşüş sağlanmıştır.

Koroner kalp rahatsızlığı olan hastalarda agresif statin tedavisinin platelet fonksiyonu üzerine etkilerinin belirlenmesinin amaçlandığı çalışmaya koroner arter rahatsızlığı olan toplam 178 hasta (37-68 yaşlarında, %35.9'u kadın) katılmıştır. Aspirin direnci olan hastalara üç ay boyunca statin uygulanmıştır. Statin tedavisinin 3. ayında total ve LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı ölçüde düşüş ve HDL kolesterolde artış olduğu belirlenmiştir (hepsi için $P<0.0001$). 3 aylık statin tedavisinin ardından hastaların %65'inde in vitro aspirin direncinin azaldığı açıklanmıştır.

Yunan Atorvastatin ve Koroner Kalp Hastalığı Değerlendirme Çalışması'nın (GREACE; Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation [GREACE]) çoklu karşılaştırma analizinde koroner kalp hastalığına sahip hastalarda vasküler olguların azaltılmasında statinlerin ve aspirinin (ASA) olası sinerjisi değerlendirilmiştir. Bulgular yüksek risk taşıyan dislipidemik koroner kalp rahatsızlığı olan hastalarda statin artı ASA tedavisinin, tek başına ASA veya statin (başlıca atorvastatin) kullanımına göre kardiyovasküler olguları anlamlı ölçüde daha etkili düşürdüğünü göstermiştir.

Atorvastatinin ölümcül olan ve olmayan koroner kalp rahatsızlığı üzerine etkileri daha önceden miyokardiyal enfarktüs veya angina tedavisi geçirmemiş 40-79 yaşları arasında total kolesterol (TK) seviyeleri ≤ 6.5 mmol/l (251 mg/dl) olan 10,305 hipertansif hastada değerlendirilmiştir. Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada hastalar antihipertansif tedavi ile birlikte 10 mg/gün atorvastatin (n=5168) veya plasebo (n=5137) almak üzere randomize edilmiştir. Ölümcül ve ölümcül olmayan iskemik inmenin atorvastatin grubunda %26'lık (89'a karşı 119 olay) bağlı risk düşüşü ve %0.6'lık mutlak risk düşüşü ile daha düşük olduğu açıklanmıştır.

Atorvastatin diyabet çalışmasında LDL'si ≤ 4.14 mmol/L (160 mg/dl) ve trigliserdi (TG) ≤ 6.78 mmol/l (600 mg/dl) değerlerinde olan ve daha önceden kardiyovasküler hastalık geçmişi olmayan 40-75 yaşları arasında 2838 hastada ölümcül olan ve olmayan kardiyovasküler hastalık üzerinde atorvastatinin etkisi değerlendirilmiştir. Randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü olarak tasarlanan ortalama 3.9 yıllık takip süreli bu çalışmada hastalar 10 mg/gün atorvastatin (n=1428) veya plasebo (n=1410) ile tedavi edilmişlerdir.

Atorvastatinin mutlak ve rölatif risk azaltıcı etkisi tabloda verilmiştir:

Vaka	Rölatif risk azalması (%)	Mutlak risk azalması ¹ (%)	Herhangi bir olaya rastlanılmaması (atorvastatine karşı plasebo)	p-değeri
Majör kardiyovasküler vakalar (ölümcül olan ve olmayan AME, akut KKH ölümlü, stabil olmayan anjin, KABG, PTKA, revaskülarizasyon, inme)	%37	%3.2	83'e karşı 127	0.001
ME (ölümcül ve ölümcül olmayan)	%42	%1.9	38'e karşı 64	0.007

ME, gizli ME)				
İnmeler (ölümcül olan veya olmayan)	%48	%1.3	21'e karşı 39	0.016

¹ Ortalama 3.9 yıllık takip süresi bitiminde meydana gelen kabataslak vaka oranlarındaki fark temel alınmıştır,

AME: Akut miyokart enfarktüsü, KKH: Koroner kalp hastalığı, KABG: Koroner arter baypas graftı, PTKA: Perkutan translüminal koroner anjiyoplasti ME: Miyokart enfarktüsü

Yapılan bir çalışmada arteriyel hipertansiyonu (AH) ve hiperkolesterolu olan hastalarda günde dört kere uygulanan 100 mg aspirinin kan basıncını (KB) ve endotel fonksiyonu iyileştirip iyileştiremeyeceğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda hipertansif ve hiperkolesterollü olan kişilerde düşük doz aspirinin antihipertansif ilaçlara ve statinlere ilave edilmesinin endotel fonksiyonda iyileşmeyle sonuçlanan SKB ve DKB'yi düşürebileceği açıklanmıştır.

Randomize olarak gerçekleştirilen bir çalışmada 45 yaş veya üstü sağlıklı 39876 kadına iki günde bir 100 mg aspirin veya plasebo verilmiş ve 10 yıl süresince ilk major kardiyovasküler olgu için onları gözlemlenmiştir (örneğin, ölümcül olmayan ME, ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler nedenlerden dolayı ölüm). Aspirin grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında inme riskinde %17'lik, iskemik inmede %24'lük bir azalma meydana gelmiştir. Alt grup analizleri aspirinin 65 yaş ve üstü kadınlarda major kardiyovasküler olguları, iskemik inmeyi ve miyokardiyal enfarktüsü anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir .

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Aspirin

Aspirin gastrointestinal kanaldan iyi ve tam olarak emilir ve emilimini takiben aspirin salisilik aside hidrolize olur. Oral yoldan tek doz salisilat uygulamasından 30 dakika sonra plazma

konsantrasyonları saptanabilir düzeye, yaklaşık iki saatte maksimum konsantrasyona erişir ve daha sonra yavaşça azalır.

Atorvastatin

Atorvastatin oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte (t_{maks}) ulaşır. Atorvastatinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %12 oranındadır ve HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitenin sistemik yararlanımı yaklaşık %30'dur. Sistemik yararlanımın düşük olması GİS mukozada presistemik klerense ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlıdır.

Dağılım:

Aspirin

Asetilsalisilik asit hızla salisilata dönüştürülür, fakat oral uygulamadan sonra ilk 20 dakika içerisinde plazmadaki baskın ilaç formu asetilsalisilik asittir.

Plazma asetilsalisilik asit (aspirin) konsantrasyonları yaklaşık 15 dakikalık yarı ömür ile hızla azalır. Salisilik asit vücudun tüm doku ve sıvılarına geniş ölçüde dağılır; bunlara merkezi sinir sistemi (MSS), anne sütü ve fetal dokular da dahildir. En yüksek konsantrasyonları plazma, böbrek, karaciğer, kalp ve akciğerde bulunur. Majör metaboliti olan salisilik asitin proteinlere bağlanması konsantrasyona bağımlıdır (nonlineer). Düşük konsantrasyonlarda (<100 µg/ml), plazmada bulunan salisilatın yaklaşık %90'ı proteinlere (başlıca albumin) bağlanır.

Atorvastatin

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

Biyotransformasyon:

Aspirin

Asetilsalisilik asit (aspirin) hızla spesifik olmayan esterazlarca salisilik aside metabolize olur. Salisilik asit salisilürisk asit, salisil fenolik glukuronid, salisilik açil glukuronid ve az miktarda

genişik asit ve gentsürük aside metabolize olur. Majör metabolitler salisilürük asit ve salisilik fenolik glukuronid kolayca doyurulur ve Michaelis-Menten kinetiklerine uyumludur.

Atorvastatin

Atorvastatin P450 3A4 sitokrom ile orto- ve parahidroksilat- türevlerine ve çeşitli beta-oksidasyon ürünlerine metabolize olur. In vitro olarak orto- ve parahidroksilat- metabolitlerinin HMG-CoA redüktaz inhibitör etkinliğinin atorvastatine eşit olduğu bulunmuştur. Dolaşımdaki HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitenin %70'i aktif metabolitlerden kaynaklanmaktadır.

Eliminasyon:

Aspirin

Asetilsalisilik asidin (aspirin) plazma yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Majör metabolit salisilik asidin eliminasyon yarı ömrü düşük dozlar 2-3 saattir ve bu süre metabolizma ve plazma proteinlerine bağlanması nonlineer olduğundan 30 saat ve üstüne çıkabilir.

Asetilsalisilik asidin (aspirin) %90'ından fazlası böbrekler yoluyla metabolitler şeklinde atılır. İdrarla atılan değişime uğramamış salisilik asit fraksiyonu dozun artmasıyla artar ve total salisilatın renal klerensi de idrar pH'sının yükselmesiyle artar.

Atorvastatin

Atorvastatin ve metabolitleri P-glikoproteininin substratlarıdır. Atorvastatin hepatic ve/veya ekstrahepatik metabolizmayı takiben öncelikle safra yolu ile elimine edilir. Bununla birlikte ilacın anlamlı oranda enterohepatik resirkulasyona uğramadığı görülmektedir. İnsanda atorvastatinin ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 14 saattir. HMG-CoA redüktaz aktivitenin yarı ömrü aktif metabolitlerin de katılımından dolayı yaklaşık 20-30 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Aspirin

Asetilsalisilik asidin metabolizması ve proteinlere bağlanması nonlineerdir.

Atorvastatin

Alınan dozun artışı ile birlikte absorpsiyonun süresi de uzar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş

Aspirin

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

Atorvastatin

Lipit etkileri genç hasta popülasyonla karşılaştırıldığında karşılaştırılabilir olmasına karşın, atorvastatin plazma konsantrasyonları sağlıklı yaşlı kişilerde genç yetişkinlere göre daha yüksektir. Pediyatrik popülasyon ile ilgili veri mevcut değildir.

Cinsiyet

Aspirin

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

Atorvastatin

Kadınlardaki atorvastatin plazma konsantrasyonları erkeklerden daha farklıdır (yaklaşık olarak Cmaks %20 daha yüksek, EAA%10 daha az). Bu farklar klinik olarak anlamlı olmadığından kadınlar ve erkekler arasındaki lipit etkilerinde de klinik olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Aspirin

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

Atorvastatin

Böbrek hastalıklarının atorvastatinin plazma konsantrasyonları ya da lipit etkileri üzerinde etkisi yoktur .

Karaciğer yetmezliği:

Aspirin

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

Atorvastatin

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Aspirin

Asetilsalisilik asidin klinik öncesi güvenlilik profili iyi bilinmektedir. Hayvan testlerinde salisilatlar böbrek hasarı ve gastrointestinal ülserlere neden olmuştur. Asetilsalisilik asit mutajenisite ve karsinogenisite açısından yeterince incelenmiş; mutajen ya da karsinogen potansiyele yönelik bir veri elde edilmemiştir.

Salisilatların çeşitli hayvan türlerinde teratojen etkiler gösterdiği bulunmuştur. İmplantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler, ve prenatal temas sonrasında yavruların öğrenme kapasitesinde bozulmalara ilişkin raporlar bulunmaktadır.

Atorvastatin

Atorvastatin sıçanlarda karsinogenik etki göstermemiştir (Kullanılan maksimum doz mg/kg vücut ağırlığı bazında insanlarda kullanılan en yüksek dozun (80 mg) 63 katı ve total inhibitör aktivite ile belirlenen EAA(0-24) temeline dayanan değerlerin 8 ila 16 kat daha fazlası). Farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada maksimum doz kullanıldığında erkeklerde hepatoselüler adenom ve dişilerde hepatoselüler karsinom insidansları artmıştır (kullanılan maksimum doz mg/kg vücut ağırlığı bazında insanlarda kullanılan en yüksek dozun 250 katı). Sistemik maruziyet EAA(0-24) bazında 6 ila 11 kat daha fazla olmuştur. Atorvastatin metabolik aktivasyonlu veya metabolik

aktivasyonsuz 4 in-vitro çalışmada ve 1 in-vivo analizde mutajenik veya klastojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksi propil selüloz

Ac-di-sol

Aerosil 200

Stearik Asit

Hipromelloz E15

Hipromelloz ftalat (HP55s)

Trietilsitrat

Talk

Titanyum dioksit(E 171)

Karmelloz sodyum

Laktoz monohidrat DC

Kalsiyum karbonat

Dodesil sülfat

Magnezyum stearat

Jelatin

İndigotine FD&C Blue 2 (E132)

Erythrosin FD&C Red 3 (E127)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

245/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ