Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/tarden-40-mg-30-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C10AA05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TARDEN 40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :
40 mg atorvastatine eşdeğer atorvastatin kalsiyum trihidrat

Yardımcı maddeler :

Laktoz granül	112.28 mg
Kroskarmeloz sodyum	40.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir yüzünde '40' yazılı, bir yüzü çentikli, oval, beyaz film kaplı tablet.

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, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliseridin düşürülmesinde endikedir. HDL kolesterolü yükseltir ve LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarını düşürür.

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hasta TARDEN tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyete girmelidir ve bu diyeti TARDEN tedavisi sırasında da devam ettirmelidir. Doz aralığı günde bir defa 10 ila 80 mg'dır. TARDEN 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. Kısım 5.1).
Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda atrovastatin dozu günde 10 ila 80 mg'dır (Bkz. Kısın 5.1 Farmakodinamik). 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. TARDEN 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. Kısım 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Bkz. Kısım 4.3 ve 4.4.

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

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

Lipid düşürücü terapi ile eşzamanlı kullanımı
Aditif etki sağlamak için TARDEN, safra asidi bağlayan bir reçine ile birlikte kullanılabilir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile fibratların (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kombinasyonundan genellikle kaçınılmalıdır. (Bkz. Kısım 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, TARDEN ile tedaviden kaçınılmalıdır. Klaritromisin, itrakonazol kullanan ya da ritonavir ile saquinavir veya darunavir ile ritonavir kombinasyonu, fosamprenavir, veya fosamprenavir ile ritonavir kombinasyonu, TARDEN 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 TARDEN ile tedavi 40 mg ile sınırlandırılmalıdır ve gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir (Bkz. Kısım 4.4, İskelet Kasına Etkileri ve 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

TARDEN, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:
- Bu ilacın herhangi bir komponentine aşırı duyarlılığı olan,
- Aktif karaciğer hastalığı olan veya devamlı olarak normal üst limiti 3 kat aşan açıklanamayan serum transaminaz yükselmesi olan,
- Hamile, emziren ve uygun kontraseptif yöntemleri kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğere etkileri:
Aynı sınıfa dahil diğer lipid düşürücü ajanlarda olduğu gibi, atorvastatin tedavisini takiben serum transaminazlarında orta derecede yükselmeler (normal üst limitinin (ULN) 3 katından daha fazla) rapor edilmiştir. Bu durumda dozun azaltılması veya atorvastatin tedavisinin kesilmesi önerilir. Hem pazarlama öncesi hem de pazarlama sonrasında atorvastatinin 10, 20, 40 ve 80 mg dozları ile yapılan klinik çalışmalarda, karaciğer fonksiyonları izlenmiştir.
Atorvastatin alan hastaların %0.7'sinde serum transaminazlarında sürekli yükselme (normal üst limitin 3 katından fazla olmak üzere, iki veya daha fazla durumda) gözlenmiştir. Bu anormalliklerin insidansı 10, 20, 40 ve 80 mg dozlar için sırasıyla % 0.2, % 0.2, % 0.6 ve % 2.3 olmuştur. Bu artışlara genelde sarılık veya diğer klinik belirti ve semptomlar eşlik etmemiştir. Atorvastatin dozu azaltıldığında, ilaç tedavisine ara verildiğinde veya tedavi kesildiğinde transaminaz seviyeleri tedavi öncesi değerlere dönmüştür. Hastaların çoğu daha düşük dozda atorvastatin ile tedaviye sekelsiz devam edebilmiştir.

TARDEN ile tedavinin başlatılmasından önce ve klinik olarak gerekli olduğunda (karaciğer hasarının belirti veya semptomları oluşursa) tekrar edecek şekilde karaciğer enzim testlerinin yapılması önerilir. Atorvastatini de içeren statinleri alan hastalarda pazarlama sonrası seyrek olarak ölümcül ve ölümcül olmayan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Eğer TARDEN ile tedavi sırasında klinik semptom veren karaciğer hasarı ve/veya hiperbilirubinemi veya sarılık oluşursa, acilen tedavi durdurulmalıdır. Alternatif bir etyoloji bulunmazsa; TARDEN tedavisi yeniden başlatılmalıdır.

TARDEN ile tedavi edilen tüm hastalar; halsizlik, anoreksi, sağ üst abdominal rahatsızlık, koyu renkli idrar ve sarılığı içeren karaciğer hasarını gösteren herhangi bir semptomu acilen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Atorvastatin transaminaz seviyelerinde yükselmeye sebep olabilir (Bkz. Kısım 4.8).
Atorvastatin önemli miktarlarda alkol kullanan ve/veya bir karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Aktif karaciğer hastalığı veya açıklanamayan sürekli transaminaz yükselmesi olanlarda atorvastatin kontrendikedir (Bkz. Kısım 4.3).

İskelet kasına etkileri:
Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi nadir vakalarda, miyoglobinüriye sekonder akut böbrek bozukluğu ile beraber rabdomiyoliz bildirilmiştir. Böbrek bozukluğu hikayesi, rabdomiyoliz gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Böyle hastalar; iskelet kasına etkileri için yakından izlenmelidir.

Diğer statinler gibi atorvastatin nadiren; CPK seviyelerinde normal üst limitin (ULN) 10 katından fazla artış ile ilişkili kas ağrıları ve kas güçsüzlüğü ile tanımlanan miyopatiye neden olur. Siklosporin ve CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri (örn. klaritromisin, itrakonazol, ve HIV proteaz inhibitörleri) gibi belli ilaçlarla atorvastatinin yüksek dozlarının birlikte kullanımı miyopati/rabdomiyoliz riskini arttırır.

Statin kullanımı ile bir otoimmün miyopati olan immün aracılı nekrotizan miyopati (immüne mediated necrotizing myopthy – IMNM) seyrek olarak raporlanmıştır. IMNM; statin tedavisinin kesilmesine rağmen gözlenen proksimal kas güçsüzlüğü ve artmış serum kreatin kinaz seviyeleri, belirgin inflamasyon olmayan nekrotizan miyopatiyi işaret eden kas biyopsisi, immunsupresan ajanlarla gelişim ile karakterizedir.

Diffüz miyalji, kas hassasiyeti ve güçsüzlüğü, ve/veya CPK değerlerinde artış olan herhangi bir hastada miyopati göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara; özellikle halsizlik veya ateş eşlik ettiği durumlarda veya TARDEN tedavisi kesilmesine rağmen kas belirti ve işaretlerin devam ettiği durumlarda açıklanamayan kas ağrısı, hassaslığı veya güçsüzlüğünü hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Belirgin olarak yüksek CPK seviyeleri oluşursa veya miyopati teşhisi konulur veya şüphe edilirse; TARDEN tedavisi kesilmelidir.

Miyopati riski bu sınıfa ait ilaçlar ile beraber siklosporin, fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), eritromisin, klaritromisin, hepatit C proteaz inhibitörü telaprevir, saquinavir ile ritonavir, lopinavir ile ritonavir, tipranavir ile ritonavir, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonaviri içeren HIV proteaz inhibitörü kombinasyonları, niasin, kolşisin veya azol antifungaller kullanıldığında artar. TARDEN'in fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), eritromisin, klaritromisin, saquinavir ile ritonavir, lopinavir ile ritonavir, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir ya da fosamprenavir ile ritonavir, azol antifungalleri veya niasinin lipid modifiye edici dozları ile kombine kullanımını düşünen hekimler, potansiyel fayda ve riskleri göz önüne almalı ve özellikle tedavinin ilk aylarında olmak üzere herhangi bir ilacın arttırılması yönündeki doz titrasyonu dönemi boyunca, hastaları kas ağrısı, gerginliği veya zayıflığının belirti ve semptomları için dikkatle izlemelidir. Bahsi geçen ürünlerle eş zamanlı atorvastatin kullanımı durumunda düşük başlangıç ve devam dozları dikkate alınmalıdır (Bkz. Kısım 4.5). Bu durumda periyodik kreatin fosfokinaz ölçümleri düşünülmelidir; fakat bu izlemenin ciddi miyopati oluşumunu engelleyeceğinin garantisi yoktur.

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

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

Miyopati/Randomiyoliz 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.	

Atorvastatin ile kolşisin birlikte uygulandığında rabdomiyolizi de içeren miyopati vakaları bildirilmiştir; kolşisin ile atorvastatin birlikte reçetelendiğinde dikkat edilmelidir.

Akut, miyopatiyi düşündürecek ciddi durumları olan hastalarda veya rabdomiyolize sekonder olarak böbrek yetmezliği oluşma eğilimini artıracak predispozan bir faktörü (örneğin, ciddi akut enfeksiyon, hipotansiyon, önemli cerrahi müdahale, travma, ciddi metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları ve kontrol edilemeyen krizler) olan hastalarda atorvastatin tedavisi geçici olarak veya tamamen kesilmelidir.

Diabetes Mellitus ve diğer endokrin etkileri:

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi TARDEN ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, TARDEN ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir. Bununla birlikte, HMG-KoA redüktaz inhibtörlerinin majör kardiyovasküler olay sıklığını azaltarak sağladıkları fayda göz önüne alındığında, toplamda yarar zarar dengesi belirgin olarak olumlu görünmektedir ve bu nedenle statin tedavisinin kesilmesi için bir neden olmamalıdır. Riskli hastalar (açlık kan

şekeri 5.6 ila 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m2, trigliseritlerde artış, hipertansiyon) klinik ve biyokimyasal açıdan izlenmelidir.

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

Hemorajik inme:
Koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan fakat son 6 ay içinde inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve 80 mg atorvastatin alan 4731 hastada yapılan bir klinik çalışmanın post- hoc analizine göre, atorvastatin 80 mg grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hemorajik inme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (33 plaseboya karşı 55 atorvastatin). Başlangıçta hemorajik inmesi olan hastalar, reküran hemorajik inme açısından daha fazla risk altında gibi görünmektedir (2 plaseboya karşı 7 atorvastatin). Bununla birlikte atorvastatin 80 mg ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir tip inme (Atorvastatin ile 265'e karşı plaseboda 311) ve KKH' na bağlı olay (123'e karşı 311) daha düşük oranda idi. (Bkz. Kısım 5.1, Tekrarlayan İnme)

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

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

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

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 şüphelinilirse, statin tedavisi kesilmelidir.

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HMG-KoA redüktaz inhibitörleriyle tedavi sırasında; siklosporin, fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), niasin veya sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin (örneğin, eritromisin, klaritromisin (aşağıya bakınız) ve azol antifungalleri) birlikte uygulanması miyopati riskini arttırmaktadır (Bkz. Kısım 4.4, İskelet Kasına Etkileri).
Atorvastatinin plazma konsantrasyonunu arttıran ilaç alan hastalarda atorvastatin günlük başlangıç dozu 10 mg olmalıdır. Klaritromisin ve itrakonazol alınması halinde daha düşük bir maksimum atorvastatin dozu kullanılmalıdır.

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

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

Proteaz İnhibitörleri:
TARDEN'in birçok HIV proteaz inhibitörü kombinasyonu ve hepatit C proteaz inhibitörü telaprevir ile birlikte kullanımı atorvastatin EAA'sını TARDEN'in tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında belirgin olarak arttırmıştır. Bu nedenle HIV proteaz inhibitörü tipranavir ile ritonavir veya hepatit C proteaz inhibitörü telaprevir alan hastalarda; TARDEN'in birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. HIV proteaz inhibitörü lopinavir ile ritonavir alan hastalarda TARDEN reçetelenirken dikkatli olunmalıdır ve gerekli olan en düşük doz kullanılmalıdır. HIV proteaz inhibitörü saquinavir ile ritonavir ve darunavir ile ritonavir, fosamprenavir veya fosamprenavir ile ritonavir alan hastalarda TARDEN dozu 20 mg'ı aşmamalıdır ve dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.2 ve 4.4 iskelet kasına etkileri). HIV proteaz inhibitörü nelfinavir veya hepatit C proteaz inhibitörü boceprevir alan hastalarda, TARDEN dozu 40 mg'ı aşmamalıdır ve yalın klinik izleme önerilmektedir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kolşisin:
Atorvastatin kolşisin ile birlikte kullanıldığında rabdomiyolizi de içeren miyopati vakaları bildirilmiştir; bu nedenle atorvastatin kolşisin ile birlikte kullanılacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Taşıyıcı protein inhibitörleri:
Atorvastatin ve metabolitleri OATP1B1 taşıyıcılarının substratlarıdır. OATP1B1 inhibitörleri (örn. Siklosporin) atorvastatinin biyoyararlanımını arttırır. 10 mg atorvastatin ve 5.2 mg/kg/gün siklosporinin eş zamanlı kullanımı atorvastatine maruziyette 7.7 kat artışa sebep olmuştur.

Atorvastatin ile siklosporinin beraber kullanımından kaçınılmalıdır. (Bkz. Kısım 4.4, İskelet Kasına Etkileri)

Gemfibrozil:
HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile gemfibrozilin birlikte kullanımındaki artmış miyopati / rabdomiyoliz riski nedeniyle, TARDEN'in gemfibrozil ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

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

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

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

Diğer fibratlar:
Diğer fibratlarla HMG-KoA redüktaz inhibitörleri birlikte kullanıldığında miyopati riskinin arttığı bilindiğinden, TARDEN diğer fibratlarla birlikte kullanılacağı zaman dikkat edilmelidir.

Niasin:
TARDEN niasin ile birlikte kullanıldığında iskelet kasına etki riski artabilir; bu durumda TARDEN dozunun azaltılması düşünülmelidir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun kontraseptif yöntemler kullanmalıdır (Bkz. Kısım 4.3). Atorvastatin, çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda, sadece gebe kalması büyük ölçüde mümkün görülmeyenlerde ve fetüse olabilecek potansiyel zararlar konusunda bilgilendirildiğinde kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Atorvastatin gebelikte kontrendikedir.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
Bkz. Kısım 5.3.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

TARDEN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Atorvastatin genelde iyi tolere edilir. Advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif ve geçici olmuştur. 16.066 hastanın ortalama 53 hafta tedavi edildiği plasebo kontrollü (8.755 atorvastatin 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 TARDEN 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 tahminle hareket edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın : nazofaranjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Seyrek : trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Yaygın : alerjik reaksiyonlar
Çok seyrek : anaflaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın : hiperglisemi
Yaygın olmayan : hipoglisemi, kilo artışı, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın olmayan : kabus görme, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın : baş ağrısı
Yaygın olmayan : sersemlik, parestezi, hipoestezi, tat alma bozuklukları, amnezi
Seyrek : periferal nöropati

Göz hastalıkları:
Yaygın olmayan : bulanık görme
Seyrek : görme bozukluğu

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

Solunum, göğüs hastalıkları 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 mültiforme, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz 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, bazen rüptür ile seyreden tendonopati

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Yaygın olmayan : impotans
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 : idrarda pozitif beyaz kan hücreleri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile olduğu gibi, TARDEN alan hastalarda artmış serum transaminaz değerleri rapor edilmiştir. Bu değişiklikler genellikle hafif ve geçici olmuştur ve tedaviye müdahaleedilmesini gerektirmemiştir. TARDEN alan hastaların %0.8'inde serum transaminazlarında klinik olarak önemli artışlar (normal üst limitin 3 katından fazla) gözlenmiştir. Bu artışlar doz ile ilişkilidir ve tüm hastalarda geri dönüşümlü olduğu görülmüştür.

Normal üst limitin 3 katından fazla artmış serum kreatin kinaz seviyeleri; klinik çalışmalarda diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile gözlenenlere benzer şekilde TARDEN alan hastaların %2.5'unda görülmüştür. Normal üst limitin 10 katından fazla değerler TARDEN ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünde görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon
Klinik güvenlilik veritabanı atrovastatin alan 249 pediyatrik hasta için güvenlilik verisi içermektedir. Bu hastalarda 7'si 6 yaşından küçük, 14'ü 6-9 yaş arasında, 228'i 10-17 yaş arasındaydı.

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın : baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın : abdominal ağrı

Araştırmalar:
Yaygın : artmış alanin aminotransferaz, artmış kan kreatin fosfokinaz değerleri

Elde olan verilere dayanarak, çocuklarda gözlenen yan etki sıklık, tip ve şiddetinin yetişkinlerde görülenlerle aynı olması beklenmektedir. Pediyatrik popülasyonda uzun dönem güvenlilik açısından halihazırda sınırlı deneyim bulunmaktadır.

Aşağıdaki advers olaylar bazı statinler ile bildirilmiştir:
- Uyku bozukluğu, uykusuzluk ve kabus görme dahil.
- Hafıza kaybı.
- Seksüel disfonksiyon.
- Depresyon
- Nadir interstisyal akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem tedavide (bkz. Bölüm 4.4).
- Diyabet: Sıklık, risk faktörlerinin varlığı veya yokluğuna bağlı olacaktır (açlık kan şekeri ≥5.6 mmol/L, BMI>30 kg/m^2, trigliseritlerde artış, hipertansiyon hikayesi)

Pazarlama sonrası deneyimde nadir olarak, statin kullanımıyla bağlantılı kognitif bozukluk (örn: hafıza kaybı, unutkanlık, amnezi, hafıza bozukluğu, konfüzyon) bildirilmiştir. Bu kognitif sorunlar tüm statinler için bildirilmiştir. Bildirimler genellikle ciddi değildir, statin kullanımının bırakılmasıyla genellikle geri dönüşümlüdür, semptomların ortaya çıkması (1 gün – yıllar) ve semptomların kaybolması (medyan 3 hafta) için geçen süreler değişkendir.

Statin kullanımı ile bağlantılı immün aracılı nekrotizan miyopati nadir olarak rapor edilmiştir. Bkz. Bölüm 4.4

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: C10AA05

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

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

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

Atorvastatin LDL üretimini ve LDL partiküllerinin sayısını azaltır, dolaşımdaki LDL partiküllerinin kalitesinde yararlı bir değişimle beraber LDL reseptör aktivitesinde büyük ve devamlı bir artış sağlar. Atorvastatin total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, apo B,

trigliseridleri düşürür, HDL kolesterolü artırır. Atorvastatin, disbetalipoproteinemili hastalarda IDL kolesterolü (orta dansiteli lipoprotein) düşürür.

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

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

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

Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi

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

ASCOT çalışmasında atorvastatin aşağıdaki olayların sıklığını anlamlı ölçüde azaltmıştır:

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

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

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

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

Atorvastatin Diyabet İşbirliği Çalışmasında (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS), atorvastatinin ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi, kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan, LDL ≤160 mg/dL ve trigliserid ≤600 mg/dL olan, 40-75 yaş arasındaki 2838 tip 2 diyabet hastasında değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm hastalarda şu risk faktörlerinden en az biri mevcuttu: hipertansiyon, sigara kullanımı, retinopati, mikroalbuminüri veya makroalbuminüri. Bu randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada ortalama 3.9 yıllık izlem süresince hastalar günlük 10 mg atorvastatin (n=1428) ya da plasebo (n=1410) ile tedavi edilmiştir. Atorvastatin tedavisinin primer sonlanım noktası üzerindeki etkisi önceden belirlenmiş olan etkinlik sebebiyle sonlandırma kuralına eriştiğinden, CARDS beklenenden 2 yıl önce sonlandırılmıştır.

CARDS Çalışmasında Atorvastatinin mutlak ve göreceli risk azaltımı etkisi aşağıdaki gibidir:

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

AMI = akut miyokard enfarktüsü; KABG = koroner arter baypas greft; KKH = koroner kalp hastalığı; MI = miyokard enfarktüsü; PTKA = perkütan transluminal koroner anjiyoplasti.
Tedavinin etkisinde hastanın cinsiyeti, yaşı ya da başlangıç LDL-K düzeylerine bağlı bir farklılığa rastlanmamıştır.
Mortalite oranları açısından olumlu bir rölatif risk azalması eğilimi görülmüştür (%27'lik azalma (plasebo grubunda 82 ölüme karşılık tedavi kolunda 61 ölüm (p=0.0592)).
Her iki grupta toplam advers olay ve ciddi advers olay sıklığı benzer olmuştur.

Ateroskleroz
Agresif Lipid Düşürme ile Aterosklerozun Durdurulması Çalışmasında (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study, REVERSAL), atorvastatin 80 mg ve pravastatin 40 mg'ın koroner ateroskleroz üzerindeki etkisi, koroner kalp hastalığı olan hastalarda anjiyografi sırasında intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile değerlendirilmiştir. Bu randomize, çift kör, çok merkezli, kontrollü klinik çalışmada, 502 hastaya başlangıçta ve 18. ayda IVUS uygulanmıştır. Bu çalışmada atorvastatin kolunda (n=253) ateroskleroz progresyonu görülmemiştir. Başlangıca göre toplam aterom hacmindeki ortalama değişiklik oranı (primer çalışma kriteri), atorvastatin grubunda (n=253) %-0.4 (p=0.98) ve pravastatin

grubunda (n=249) %+2.7 (p=0.001) olmuştur. Pravastatin ile karşılaştırıldığında, atorvastatinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.02).
Atorvastatin grubunda LDL-K başlangıçtaki 150 mg/dL ± 28'den ortalama 78.9 mg/dL ± 30'a düşmüştür ve pravastatin grubunda LDL-K başlangıçtaki 150 mg/dL ± 26'dan ortalama 110 mg/dL ± 26'ya düşmüştür (p<0.0001). Atorvastatin aynı zamanda ortalama TK'ü %34.1 oranında (pravastatin: %-18.4, p<0.0001), ortalama TG düzeyini %20 oranında (pravastatin: %-6.8, p<0.0009) ve ortalama apolipoprotein B'i %39.1 oranında (pravastatin: %-22.0, p<0.0001) anlamlı ölçüde azaltmıştır. Atorvastatin ortalama HDL-K'ü %2.9 arttırmıştır (pravastatin: %+5.6, p=anlamlı değil). Atorvastatin grubunda CRP'de %36.4'lük ortalama azalma olmuştur, buna karşılık pravastatin grubundaki azalma %5.2 olmuştur (p<0.0001).
İki tedavi grubunun güvenlik ve tolerabilite profilleri birbirine benzer olarak gözlenmiştir.

Tekrarlayan İnmenin Önlenmesi
Kolesterol Seviyelerinin Agresif Olarak Düşürülmesi Yoluyla İnmenin Önlenmesi (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) çalışmasında günde 80 mg atorvastatin veya plasebonun inme üzerindeki etkisi, son 6 ay içinde inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü bulunmayan 4731 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Hastaların % 60'ı erkek, yaşları 21-92 arasında (ortalama 63 yaş) ve ortalama başlangıç LDL düzeyi 133 mg/dL idi. Ortalama izlem süresi 4.9 yıl olan bu çalışmada tedavi sonrası ortalama LDL-K düzeyleri atorvastatin grubunda 73 mg/dL, plasebo grubunda ise 129 mg/dL olmuştur.
Atorvastatin 80 mg, plasebo ile karşılaştırıldığında primer sonlanım noktası olan ölümcül ve ölümcül olmayan inme riskini % 15 oranında azaltmıştır (HR 0.85; %95 CI, 0.72-1.00; p=0.05 veya başlangıç faktörleri için yapılan ayarlamadan sonra 0.84; % 95 CI, 0.71-0.99; p=0.03). Atorvastatin 80 mg tedavisi, major koroner olayların (HR 0.67; %95 CI, 0.51-0.89; p=0.06), herhangi bir KKH olayının (HR 0.60; %95 CI, 0.48-0.74; p<0.001) ve revaskülarizasyon girişimlerinin (HR 0.57; %95 CI, 0.44-0.74; p<0.001) riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır.
Post-hoc analizine göre, atorvastatin 80 mg plasebo ile karşılaştırıldığında iskemik inme sıklığını azaltmış (218/2365, % 9.2' ye karşı 274/2366, %11.6, p=0.01) ve hemorajik inme sıklığını arttırmıştır (55/2365, %2.3' e karşı 33/2366, %1.4, p=0.02). Ölümcül hemorajik inme sıklığı gruplar arasında benzerdi (17 atorvastatine karşı 18 plasebo). Atorvastatin 80 mg ile kardiyovasküler olay riskinde azalma, çalışmaya hemorajik inme ile giren ve tekrarlayan hemorajik şoku olan (7 atorvastatine karşı 2 plasebo) hastalar hariç tüm hasta gruplarında görülmüştür.
Atorvastatin 80 mg ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir tip inme (265 atorvastatine karşı 311 plasebo) ve KKH olayları (123 atorvastatine karşı 204 plasebo) daha az sayıda idi. İki grup arasında total mortalite oranları (216 atorvastatine karşı 211 plasebo) benzer bulunmuştur. Toplam advers olay sıklığı açısından tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır.

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

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

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

Önemli Sonuç	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		H HR[a] (%95 CI)
BİRİNCİL SONUÇ*	n	(%)	n	(%)	
İlk majör kardiyovasküler olay	548	(10.9)	434	(8.7)	0.78 (0.69, 0.89)
Birincil sonucun bileşenleri					
Ölümcül olmayan, işlem gerektirmeyen MI	308	(6.2)	243	(4.9)	0.78 (0.66, 0.93)
İnme (ölümcül ve ölümcül olmayan)	155	(3.1)	117	(2.3)	0.75 (0.59, 0.96)
İKİNCİL SONUÇLAR**					
İlk KKY ile hastaneye yatma	164	(3.3)	122	(2.4)	0.74 (0.59, 0.94)
İlk KABG ya da diğer koroner re-vaskülarizasyon prosedürü[b]	904	(18.1)	667	(13.4)	0.72 (0.65, 0.80)
Belgelenen ilk angina sonucu[b]	615	(12.3)	545	(10.9)	0.88 (0.79, 0.99)

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

Tedavi grupları arasında tüm nedenlere bağlı mortalite açısından önemli bir fark saptanmamıştır: atorvastatin 10 mg/gün grubunda 282 (%5.6); 80 mg/gün grubunda 284 (%5.7). KKH ölümü ve ölümcül inme bileşenleri dahil kardiyovasküler ölüm yaşayan hastaların oranı 10 mg atorvastatin grubuna göre 80 mg atorvastatin grubunda daha az olmuştur. Kardiyovasküler sebeple olmayan ölüm yaşayan hastaların oranı atorvastatin 80 mg grubunda atorvastatin 10 mg grubuna göre daha fazla olmuştur.

Atorvastatinin iskemik olaylar ve total mortalite üzerindeki etkileri, Agresif Kolesterol Azaltımı ile Miyokard İskemisinin Azaltılması (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering, MIRACL) çalışmasında incelenmiştir. Bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya, 3.086 akut koroner sendromu (kararsız anjina ve Q dalgasız miyokard infarktüsü) hastası dahil edilmiştir. Ortalama 16 haftalık bir süre boyunca günde 80 mg atorvastatin veya plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Atorvastatin grubunda son LDL-K düzeyi 72 mg/dL, total-K 147 mg/dL, HDL-K 48 mg/dL ve

TG 139 mg/dL bulunmuştur. Plasebo grubunda ise son LDL-K düzeyi 135 mg/dL, total-K 217 mg/dL, HDL-K 46 mg/dL ve TG 187 mg/dL bulunmuştur. Atorvastatin, iskemik olay ve ölüm riskini %16 oranında anlamlı ölçüde azaltmıştır. Belgelenmiş miyokard iskemisi ile angina pektoris nedeniyle tekrar hastaneye yatış riski %26 oranında anlamlı bir şekilde azalmıştır. Başlangıç LDL-K aralığının tümünde atorvastatin iskemik olay ve ölüm riskini benzer oranlarda azaltmıştır. Buna ek olarak, atorvastatin, Q dalgasız miyokard enfarktüsü ve kararsız anginası olan, erkek ya da kadın, 65 yaş üzeri ya da altı hastalarda iskemik olay ve ölüm riskini benzer oranlarda azaltmıştır.

IDEAL (Agresif Lipid düşürücü tedavi ile son noktalarda ek azalma, In the Incremental Decrease in Endpoints Through Aggresive Lipid Lowering Study) koroner kalp hastalığı öyküsü olan 8.888 hastada (≤80 yaş) atorvastatin tedavisi ile simvastatin 20-40 mg/gün tedavisi karşılaştırılmış ve her iki tedavinin kardiyovasküler risklerde ek azalma sağlayıp sağlamadığı değerlendirilmiştir. Hastaların çoğu erkek (%81), beyaz (%99) olup ortalama yaş 61.7 idi. Randomizasyonda ortalama LDL-K değeri 121.5 mg/dL olup hastaların %76'sı statin tedavisi alıyordu. Prospektif, randomize, açık kollu, kör olan bu çalışmada hastalar ortalama 4.8 yıl takip edildi. Atorvastatin 80 mg tedavisi ile ortalama LDL-K, total kolesterol, trigliserid ve non HDL-Kdeğerleri 12 haftada 78, 145, 115, 45 ve 100 mg/dL iken simvastatin 20-40 mg/gün tedavisi ile 105, 179, 142, 47 ve 132 mg/dL olmuştur.

Çalışmanın primer son noktası olan ilk majör kardiyovasküler olay oranında (ölümcül KKH, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, canlandırma yapılmış kardiyovasküler arrest) her iki tedavi kolu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Atorvastatin 80 mg/gün kolunda 411 (%9.3) olaya karşı simvastatin 20-40 mg/gün kolunda 463 (%10.4) olay, HR 0.89 %95 CI (0.78 – 1.01), p=0.007). Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları açısından, her iki tedavi kolunda fark saptanmamıştır (Atorvastatin 80 mg tedavi kolunda 366 (%8.2)'a karşı simvastatin 20-40 mg tedavi kolunda 374 (%8.4)). Kardiyovasküler nedenlere bağlı olan ve olmayan ölüm oranları her iki tedavi kolunda benzer olmuştur.

Pediyatrik Hastalarda Heterozigot Familyal Hiperkolesterolemi

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ve bunu izleyen açık etiketli fazda, heterozigot familyal hiperkolesterolemisi (FH) veya ciddi hiperkolesterolemisi olan 10-17 yaşındaki (ortalama yaş 14.1) 187 erkek çocuk ve menarş sonrası kız çocuk 26 hafta boyunca atorvastatin (n=140) veya plasebo (n=47) koluna randomize edildi ve daha sonra 26 hafta boyunca tümü atorvastatin aldı. Çalışmaya dahil edilme koşulları, 1) ≥190 mg/dL başlangıç LDL-K seviyesi veya 2) ≥160 mg/dL başlangıç LDL-K seviyesi ve ailevi FH öyküsü ya da birinci veya ikinci derece akrabada belgelenmiş erken dönem kardiyovasküler hastalık olmasıydı. Ortalama başlangıç LDL-K değeri, atorvastatin grubunda 218.6 mg/dL (aralık: 138.5-385.0 mg/dL), buna karşılık plasebo grubunda 230.0 mg/dL (aralık: 160.0-324.5 mg/dL) idi. Atorvastatin dozajı (günde bir kez) ilk 4 hafta 10 mg idi, LDL-K düzeyi >130 mg/dL olan olgularda 20 mg'a titre edildi. Çift kör fazda 4. haftadan sonra 20 mg'a çıkılması gereken hasta sayısı, atorvastatin ile tedavi gören grupta 80 idi (%57.1).
Atorvastatin, 26 haftalık çift kör fazda plazmada total-K, trigliserid ve apolipoprotein B düzeylerini anlamlı ölçüde azalttı.

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Atorvastatin oral uygulamadan sonra hızla absorbe olur; maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saat arasında görülür. Emilimin derecesi ve plazma atorvastatin konsantrasyonları, atorvastatin dozuyla orantılı olarak artar. Atorvastatin tabletleri solüsyonlarla kıyaslandığında %95 - %99 biyoyararlılığa sahiptir. Atorvastatinin mutlak biyoyararlılığı yaklaşık %14'dür ve HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin sistemik yararlılığı yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlılık gastrointestinal mukozadaki pre- sistemik klerense ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlanır. Cmaks ve EAA ile değerlendirildiğinde yemekler ilaç emiliminin hızını yaklaşık %25 ve miktarını %9 oranında azaltsa da, atorvastatinin yemekler ile beraber veya ayrı verilmesi durumunda LDL-K azalmasının benzer olduğu görülür. Plazma atorvastatin konsantrasyonu ilaç akşam kullanıldığında sabah kullanımına göre daha düşük olur (Cmaks ve EAA için yaklaşık %30). Ancak LDL-K azalması ilacın alınma zamanına bağlı olmaksızın aynıdır (Bkz.Kısım 4.2).

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

Biyotransformasyon:
Atorvastatin büyük oranda sitokrom P450 3A4 enzimi ile orto- ve parahidroksilat türevlerine ve çeşitli beta oksidasyon ürünlerine metabolize olur. İn vitro olarak HMG- KoA redüktazın orto- ve parahidroksilat metabolitleri yoluyla inhibisyonu atorvastatininkine denktir. HMG-KoA redüktaz için sirküle eden inhibitör aktivitenin yaklaşık %70'i aktif metabolitlere bağlıdır. Sitokrom P4503A4 izoenziminin bilinen bir inhibitörü olan eritromisin ile birlikte uygulandığında insanlarda atorvastatinin plazma konsantrasyonlarının artışıyla uyumlu olarak, in vitro çalışmalar atorvastatinin hepatik sitokrom P4503A4 ile metabolizmasının önemini göstermektedir. Ayrıca in vitro çalışmalar göstermektedir ki atorvastatin sitokrom P4503A4'ün zayıf bir inhibitörüdür. Atorvastatin ile büyük oranda sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilen bir bileşik olan terfenadinin beraber uygulanması, terfenadinin plazma konsantrasyonlarını klinik açıdan önemli olarak etkilemez. Bu sebeple atorvastatinin diğer sitokrom P450 3A4 substratlarının farmakokinetiğini önemli oranda (ölçüde) değiştirmesi

beklenmez (Bkz. Kısım 4.5). Hayvanlarda, orto-hidroksi metabolitleri daha ileri glukuronidasyona tabi olur.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Çocuklar:
Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:
Atorvastatin plazma konsantrasyonları kronik alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda belirgin olarak (yaklaşık Cmaks'ta 16 kat ve EAA'da 11 kat) artmıştır (Childs-Pugh B) (Bkz. Kısım 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.521TT) göre 2.4-kat daha yüksek bir atorvastatin maruziyeti (EAA)

ile bağlantılıdır. Bu hastalarda atorvastatinin genetik olarak bozulmuş bir hepatik alımı da olasıdır. Etkinlik için olası sonuçlar bilinmemektedir.

İlaç Etkileşimleri

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

Birlikte Uygulanan İlaçların Atorvastatinin Farmakokinetiği Üzerindeki Etkileri

Birlikte uygulanan ilaç ve doz rejimi	**Atorvastatin**		
	Doz (mg)	**Eğri Altında Kalan Alan (AUC)'daki Değişim[&]**	**Cmaks'taki Değişim[&]**
[#]Siklosporin 5.2 mg/kg/gün, stabil doz	28 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↑ 8.7 kat	↑ 10.7 kat
[#]Tipranavir 500 mg, Günde iki kez / ritonavir 200 mg Günde iki kez, 7 gün	Tek doz 10 mg	↑ 9.4 kat	↑ 8.6 kat
[#]Telaprevir 750 mg q8h, 10 gün	Tek doz 20 mg	↑ 7.88 kat	↑ 10.6 kat
[#‡]Sakinavir 400 mg, Günde iki kez / ritonavir 400 mg, Günde iki kez, 15 gün	4 gün boyunca günde bir kez 40 mg	↑ 3.9 kat	↑ 4.3 kat
[#]Klaritromisin 500 mg, Günde iki kez, 9 gün	8 gün boyunca günde bir kez 80 mg	↑ 4.4 kat	↑ 5.4 kat
[#]Darunavir 300 mg Günde iki kez / ritonavir 100 mg Günde iki kez, 9 gün	4 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↑ 3.4 kat	↑ 2.25 kat
[#]İtrakonazol 200 mg, Günde bir kez, 4 gün	Tek doz 40 mg	↑ 3.3 kat	↑ %20
[#]Fosamprenavir 700 mg Günde iki kez / ritonavir 100 mg Günde iki kez, 14 gün	4 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↑ 2.53 kat	↑ 2.84 kat
[#]Fosamprenavir 1400 mg Günde iki kez, 14 gün	4 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↑ 2.3 kat	↑ 4.04 kat
[#]Nelfinavir 1250 mg Günde iki kez, 14 gün	28 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↑ %74	↑2.2 kat
[#]Greyfurt Suyu, 240 mL, Günde bir kez*	Tek doz 40 mg	↑ %37	↑ %16
Diltiazem 240 mg, Günde bir kez, 28 gün	Tek doz 40 mg	↑ %51	Değişiklik yok

Eritromisin 500 mg, Günde dört kez, 7 gün	Tek doz 10 mg	↑ %33	↑ %38
Amlodipine 10 mg, Tek doz	Tek doz 80 mg	↑%15	↓ %12
Simetidin 300 mg, Günde bir kez, 4 hafta	2 hafta boyunca günde bir kez 10 mg	↓ %1'den küçük	↓ %11
Kolestipol 10 mg, Günde iki kez, 28 hafta	28 hafta boyunca günde bir kez 40 mg	Belirlenmemiştir	↓ %26**
Maalox TC® 30 ml, Günde bir kez, 17 gün	15 gün boyunca günde bir kez 10 mg	↓ %33	↓ %34
Efavirenz 600 mg, Günde bir kez, 14 gün	3 gün boyunca 10 mg	↓ %41	↓ %1
#Rifampin 600 mg, Günde bir kez, 7 gün (birlikte verilir) †	Tek doz 40 mg	↑ %30	↑ 2.7 kat
#Rifampin 600 mg Günde bir kez, 5 gün (ayrı dozlarda) †	Tek doz 40 mg	↓ %80	↓ %40
#Gemfibrozil 600 mg Günde iki kez, 7 gün	Tek doz 40 mg	↑ %35	↓ %1'den küçük
Fenobibrat 160 mg Günde bir kez, 7 gün	Tek doz 40 mg	↑ %3	↑ %2
Boceprevir 800 mg Günde 3 kez, 7 gün	Tek doz 40 mg	↑2.30 kat	↑ 2.66 kat

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

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

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

** Doz verilmesinden 8 - 16 saat sonra tek örnek alınmıştır.

† Rifampinin çift etkileşim mekanizması nedeniyle atorvastatinin, rifampin uygulamasının ardından gecikmeli olarak uygulanmasının atorvastatin plazma konsantrasyonlarında anlamlı ölçüde azalma ile ilişkilendirildiğinden rifampin ile eşzamanlı olarak uygulanması önerilmektedir.

‡Bu çalışmadaki sakinavir ile ritonavir dozu klinik olarak kullanılan doz değildir. Klinik olarak kullanıldığında atorvastatin maruziyetindeki artışın bu çalışmada olduğundan daha yüksek olması beklenir. Bu nedenle, dikkatli olunmalı ve gerekli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Atorvastatinin Birlikte Uygulanan İlaçların Farmakokinetiği Üzerindeki Etkisi

Atorvastatin	**Birlikte uygulanan ilaç ve doz rejimi**		
	İlaç/Doz (mg)	**Eğri Altında Kalan Alan (AUC)'daki Değişim[&]**	**Cmaks'daki Değişim[&]**
15 gün boyunca günde bir kez 80 mg	Antipirin, Tek doz 600 mg	↑%3 kat	↓ %11 kat
14 gün boyunca günde bir kez 80 mg	[#]Digoksin, Günde bir kez 0.25 mg, 20 gün	↑%15 kat	↑ %20kat
22 gün boyunca günde bir kez 40 mg	Günde bir kez oral kontraseptif, 2 ay -1 mg nortindron -35µg etinil estradiol	↑%28 kat ↑%19 kat	↑ %23kat ↑ %30kat
Tek doz 10 mg	Tipranavir 500 mg Günde iki kez / ritonavir 200 mg Günde iki kez, 7 gün	Değişiklik yok	Değişiklik yok
4 gün boyunca günde 1 kez 10 mg	Fosamprenavir 1400 mg Günde iki kez, 14 gün	↓ %27	↓ %18
4 gün boyunca günde 1 kez 10 mg	Fosamprenavir 700 mg Günde iki kez / ritonavir 100 mg Günde iki kez, 14 gün	Değişiklik yok	Değişiklik yok

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu:
Atorvastatin sıçanlarda karsinojenik bulunmamıştır. Kullanılan maksimum doz, mg/kg vücut ağırlığı olarak, en yüksek insan dozundan (80 mg/gün) 63 kat yüksekti ve EAA (0-24) değeri bazında 8-16 kez daha fazlaydı. Farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada; erkeklerde hepatosellüler adenom ve dişilerde hepatosellüler karsinom insidansı, kullanılan maksimum dozda; mg/kg vücut ağırlığı bazında en yüksek insan dozundan 250 kat fazla artmıştır. EAA (0-24) baz alındığında sistemik yararlanım 6-11 kat fazlaydı. Bu sınıftaki bütün kimyasal olarak benzer ilaçlar, hem fare hem de sıçanlarda, mg/vücut ağırlığının kilosu olarak, tavsiye edilen en yüksek klinik dozun 12 ila 125 katında tümörleri indüklemiştir.

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

Hayvan çalışmalarında atorvastatinin erkek ve dişi sıçanlarda, 175 - 225 mg/kg/gün'e varan dozlarında fertilite ve üreme üzerine hiç bir advers etki gözlenmemiştir. Bu dozlar mg/kg vücut ağırlığı bazında tavsiye edilen maksimum insan dozunun 100 ila 140 katıdır. İki yıl süreyle

verilen 10, 40 veya 120 mg/kg dozlarda atorvastatin, köpeklerde, sperm veya semen parametrelerinde veya üreme organları histopatolojisinde, hiç bir advers etki oluşturmamıştır.

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 tarnsfere dair kanıt bulunmaktadır. Sıçanlarda, atorvastatinin plazma konsatrasyonları süttekine benzerdir. Atorvastatin veya metabolitlarinin insan sütüne atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum karbonat
Mikrokristalin selüloz
Laktoz granül
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropilselüloz
Polisorbat 80
Magnezyum stearat
Opadry White YS-1R-7002*
Opadry Clear YS-1-7006**

*HPMC 2910 / Hipromelloz, Titanyum dioksit, Makrogol / PEG 8000
**HPMC 2910 / Hipromelloz, Makrogol / PEG 400, Makrogol / PEG 8000

6.2. Geçimsizlikler

İlgili değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/alüminyum blister
30 film kaplı tabletli ve 90 film kaplı tabletli ambalajlar.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 434467
Maslak / Sarıyer / İSTANBUL
0212 366 84 00
0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

199/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 21.03.2002
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ