

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATEROZ 20 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

20 mg atorvastatine eşdeğer 20.675 mg atorvastatin kalsiyum

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	66 mg
Kroskarmelloz sodyum	18 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, çift kenarlı, oblong, bikonveks 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 ATEROZ tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyete girmelidir ve bu diyeti ATEROZ tedavisi sırasında da devam ettirmelidir. Doz aralığı günde bir defa 10 ila 80 mg'dır. ATEROZ 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 atorvastatin dozu günde 10 ila 80 mg'dır (Bkz. Kısım 5.1). Bu hastalarda atorvastatin, diğer lipid-düşürücü tedavilere (LDL aferezi gibi) ek olarak veya diğer tedaviler bulunmadığında kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler olaylardan koruma

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

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. ATEROZ günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği; böbrek hastalığının, atorvastatinin LDL-K düşürücü etkisi ve plazma kan konsantrasyonlarına tesiri yoktur. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Bkz. bölüm 4.3. ve 4.4.

Pediyatrik Hastalarda (10-17 yaş) Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi:

ATEROZ'un tavsiye edilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır; tavsiye edilen maksimum dozu günde 20 mg'dır (bu hasta popülasyonunda 20 mg'ın üzerindeki dozlar ve kombine tedavi çalışılmamıştır). Doz, önerilen tedavi hedefine göre bireyselleştirilmelidir (bkz. bölüm 5.). Ayarlamalar en az 4 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Emniyet ve etkinlik açısından tavsiye edilen dozlarda, yaşlı hastalar ile genel popülasyon arasında hiç bir farklılık gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.4.).

Lipid düşürücü terapi ile eşzamanlı kullanımı

Aditif etki sağlamak için ATEROZ, 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, ATEROZ ile tedaviden kaçınılmalıdır. Klaritromisin, itrakonazol kullanan ya da ritonavir ile saquinavir veya darunavir ile ritonavir kombinasyonu, fosamprenavir, veya fosamprenavir ile ritonavir kombinasyonu, ATEROZ 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 ATEROZ 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

ATEROZ, 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.

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

ATEROZ 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, miyoglobüriye 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 artırır.

Statin kullanımı ile bir otoimmün miyopati olan immün aracılı nekrotizan miyopati (immune mediated necrotizing myopathy - 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 ATEROZ 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; ATEROZ 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. ATEROZ'un 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 artırılması 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 Bölüm 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 predispozan 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 başlatılmamalıdır.

Miyopati/Rabdomiyoliz riski ile ilgili ilaç etkileşimleri

Etkileşen ajanlar	Reçeteleme önerisi
Siklosporin, HIV proteaz inhibitörleri (tipranavir ile ritonavir), hepatit C proteaz inhibitörü (telaprevir)	Atorvastatin kullanımından kaçınılmalıdır
HIV proteaz inhibitörü (lopinavir ile ritonavir)	Dikkatle ve gereken en düşük dozda kullanınız
Klaritromisin, itrakonazol, HIV proteaz inhibitörleri (sakinavir ile ritonavir*, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonavir)	Günlük 20 mg atorvastatin aşılmamalıdır
HIV proteaz inhibitörleri (nelfinavir) Hepatit C proteaz inhibitörü (boceprevir)	Günlük 40 mg atorvastatin aşılmamalıdır
* Dikkatle ve gereken en düşük dozda kullanınız	

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 ATEROZ ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, ATEROZ ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir. Bununla birlikte, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin 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, spironolakton ve simetidin gibi endojen steroid hormonların seviyelerini veya aktivitesini düşürebilecek ilaçlarla birlikte kullanılırsa uyarılar dikkate alınmalıdır.

Hemorajik inme:

Koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan fakat son 6 ay içinde inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve 80 mg atorvastatin alan 4731 hastada yapılan bir klinik çalışmanın post-hoc analizine göre, atorvastatin 80 mg grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hemorajik inme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (33 plaseboya karşı 55 atorvastatin). Başlangıçta hemorajik inmesi olan hastalar, reküran hemorajik inme açısından daha fazla risk altında gibi görünmektedir (2 plaseboya karşı 7 atorvastatin). Bununla birlikte atorvastatin 80 mg ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir tip inme (Atorvastatin ile 265'e karşı plaseboda 311) ve KKH' na bağlı olay (123'e karşı 311) daha düşük oranda 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. ATEROZ 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 ATEROZ tedavisi uygulanırken uygun bir kontraseptif yöntem tavsiye edilmelidir (Bkz. Kısım 4.3, 4.4 ve 4.6). ATEROZ, ergenlik öncesi veya 10 yaşından küçük hastaları kapsayan kontrollü klinik deneylerde incelenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda büyüme ve gelişmeye etkilerinin güvenliliği konusundaki bilgiler yeterli değildir.

Geriatrik kullanım:

Atorvastatinin plazma konsantrasyonları sağlıklı yaşlılarda (65 yaş ve üstü) genç yetişkinlere göre daha yüksektir (C_{maks} için yaklaşık %40 ve EAA için yaklaşık % 30). LDL-K düşüşü, eşit dozda atorvastatin verilen daha genç hasta popülasyonlarında görülen oranlarla benzer olmuştur (bkz. bölüm 5.2.).

İntrestisyel akciğer hastalığı:

Bazı statinlerle özellikle uzun dönem tedavide interstisyel akciğer hastalığının istisnai vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu hastalığın göstergeleri; dispne, nonproduktif öksürük ve