KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXLİP 10/40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Ezetimib	10 mg
Atorvastatin Kalsiyum (40mg Atorvastatin'e eşdeğer)	43,36 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz DC	591,12 mg
Kroskarmelloz Sodyum	25,00 mg
Sodyum Lauril Sülfat	4,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Diyet ile birlikte;

- Klinik olarak koroner kalp hastalığı olmayan hiperkolesterolemik hastalarda kardiyovasküler morbitide ve mortaliteyi (ölümcül olan veya ölümcül olmayan miyokart enfaktüsü, koroner revaskülarizasyon ihtiyacı) azaltmada endikedir.
- Klinik olarak koroner kalp hastalığı olan hiperkolesterolemik hastalarda ikincil olayları (ölümcül olan veya ölümcül olmayan miyokart enfaktüsü, ölümcül olan veya olmayan inme, geçici iskemik atak, koroner revaskülarizasyon ihtiyacı ve kardiyovasküler mortalite) azaltmada endikedir.
- Total kolesterol, LDL-kolesterol, Apolipoprotein B ve trigliserid düzeylerindeki artışla (Frederickson Tip IIa, IIb, III ve IV hiperlipidemilerde) birlikte olan hiperlipidemilerde artmış lipit düzeylerini azaltmada endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hasta FİXLİP almadan önce standart bir kolesterol düşürücü diyete başlatılmalı ve FİXLİP ile tedavi süresince bu diyete devam edilmelidir. Dozaj başlangıçtaki LDL-K düzeyine, önerilen tedavi hedefine ve hastanın yanıtına göre bireyselleştirilmelidir.

Önerilen klasik başlangıç dozu günde 10/40 mg'dır. Tedavinin başlangıcı ve/veya titrasyonu takiben lipit düzeyleri 2-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve uygun doz ayarlanmalıdır.

FİXLİP'in içeriğindeki ezetimibin maksimum günlük dozu 10 mg, atorvastatinin maksimum günlük dozu ise 80 mg'dır.

Uygulama şekli:

FİXLİP, yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

FİXLİP, aç ya da tok karnına günün herhangi bir saatinde tek doz alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh skor A) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir. Orta (Child-Pugh skor B) ve şiddetli (Child Pugh skor C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda FİXLİP tedavisi önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

10 yaşından küçük çocuklarda kullanımına dair klinik bir veri bulunmamaktadır, dolayısıyla, FİXLİP kullanılması önerilmez.

10 yaşından büyük çocuklarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

FİXLİP aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Ezetimib, atorvastatin veya FİXLİP'in içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda
- Gebelik ve laktasyon döneminde
- Doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda
- Aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminazlarında açıklanamayan sürekli artışlar olduğu durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer enzimleri

Ezetimib ile birlikte atorvastatin alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, %0,7'sinde serum transaminaz seviyelerinde normal seviye üst sınırının 3 katından fazla yükselme gözlenmiştir. Serum transaminaz seviyelerindeki FİXLİP'e bağlı bu yükselmeler sarılık veya diğer klinik belirti ve semptomlarla ilgili değildir. Doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile transaminaz seviyeleri tedavi öncesi seviyelere geri dönmüştür. Karaciğer fonksiyon testlerinin tedaviye başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak yapılması tavsiye edilir. Transaminaz seviyelerindeki artış oluşan hastalar anormallikler düzelene kadar karaciğer fonksiyon testleri yapılarak takip edilmelidir. Transaminaz düzeyleri progresyon bulguları ortaya koyarsa, özellikle de 3 x NÜS'ye yükselir ve bu durum devam eder ise ilaç kesilmelidir.

FİXLİP önemli miktarda alkol tüketen ve/veya öyküsünde karaciğer hastalığı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aktif karaciğer hastalıkları veya transaminazlarda açıklanamayan sürekli yükselmeler FİXLİP kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Karaciğer Yetmezliği

Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzun süreli ezetimib kullanımının bilinmeyen etkileri nedeniyle bu hastalarda FİXLİP önerilmemektedir.

Yaşlılarda kullanım

Yaşlı hastalarda özel olarak doz ayarlanması gerekmez.

Çocuklarda kullanım

Çocuklarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Miyopati / Rabdomiyoliz

FİXLİP içeriğindeki atorvastatinden dolayı tedavi edilen hastalarda, komplike olmayan miyalji oluştuğu bildirilmiştir. Yaygın miyalji, kas hassasiyeti veya zayıflığı ve/veya kreatin fosfokinaz seviyelerinde belirgin artış (normal üst sınırın 10 katından fazla) görülen hastalarda miyopati olasılığı düşünülmeli ve hastalardan açıklanamayan kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığını bildirmeleri istenmelidir. Kreatin fosfokinaz seviyelerinde belirgin artış gözlenmesi veya miyopatiden şüphelenilmesi durumunda FİXLİP tedavisi hemen kesilmelidir. Miyopati düşündüren belirti veya semptomları gelişen hastaların kreatin fosfokinaz seviyeleri ölçülmelidir. Kreatin fosfokinaz seviyelerindeki anlamlı artışların sürmesi halinde dozun azaltılması veya FİXLİP tedavisinin kesilmesi tavsiye edilir.
Rabdomiyolize sekonder olarak renal disfonksiyon gelişme riski olan hastalarda veya akut ve kronik miyopati hastalarında FİXLİP tedavisine devam edilmemelidir.

Her bir FİXLİP 10/40 mg film kaplı tablette 591,12 mg Laktoz DC vardır. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

FİXLİP, her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ezetimib ile ilişkili

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Klinik öncesi çalışmalarda, ezetimibin sitokrom P450 ilaç metabolizma enzimlerini indüklemediği gösterilmiştir. Sitokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ve 3A4 veya N-asetiltransferaz ile metabolize edildiği bilinen ilaçlar ile ezetimib arasında klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir.

Klinik etkileşim çalışmalarında ezetimib, birlikte uygulama sırasında dapson, dekstrometorfan, digoksin, oral kontraseptifler (etinil östradiol ve levonorgestrel), glipizid, tolbutamid veya midazolamın farmakokinetikleri üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Ezetimib ile birlikte uygulanan simetidinin ezetimibin biyoyararlanımı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Antasitler: Eş zamanlı antasit uygulanması ezetimibin emilim hızını azaltmış ancak ezetimibin biyoyararlanımını etkilememiştir. Emilim hızındaki bu azalma klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir.

Kolestiramin: Eş zamanlı kolestiramin uygulanması total ezetimibin (ezetimib + ezetimib glukuronidi) eğri altında kalan ortalama alanını (EAA) yaklaşık %55 azaltmıştır. Kolestiramine ezetimib eklenmesiyle düşük dansiteli lipoprotein kolesteroldeki (LDL-K) artımlı düşüş bu etkileşim nedeniyle azalabilir (bkz. bölüm 4.2).

Fibratlar: Fenofibrat ve ezetimib alan hastalarda, hekimler muhtemel kolelitiyazis ve safra kesesi hastalığı riskine karşı dikkatli olmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).
Fenofibrat ve ezetimib alan bir hastada kolelitiyazisden şüphelenilirse, safra kesesi tetkiklerini işaret eder ve bu tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8).
Eş zamanlı fenofibrat veya gemfibrozil uygulanması total ezetimib konsantrasyonlarını hafifçe yükseltmiştir (sırasıyla yaklaşık 1.5 ve 1.7 kat).
Ezetimibin diğer fibratlarla kombine uygulanması incelenmemiştir.
Fibratlar safraya kolesterol atılımını arttırarak kolelitiyazise neden olabilir. Hayvan çalışmalarında ezetimib tüm türlerde olmamakla birlikte safra kesesindeki kolesterol miktarını bazen yükseltmiştir (bkz. bölüm 5.3). Ezetimibin terapötik kullanımıyla ilişkili litojenik (taş oluşumu) risk dışlanamaz.

Statinler: Ezetimib atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin veya rosuvastatin ile birlikte uygulandığında klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşimler görülmemiştir.

Siklosporin: Siklosporinin stabil bir dozunu alan ve kreatinin klerensi > 50 mL/dak olan böbrek transplantasyonu yapılmış sekiz hastadaki bir çalışmada, ezetimibin tekli 10 mg dozu başka bir çalışmada (n=17) tek başına ezetimib alan sağlıklı bir kontrol popülasyonuna göre total ezetimibin ortalama EAA'sında 3.4 kat (aralık 2.3-7.9 kat) artışa yol açmıştır. Farklı bir çalışmada, siklosporin ile birlikte başka birçok ilaç alan böbrek transplantasyonu yapılmış, ciddi böbrek yetmezliği olan bir hastanın total ezetimib maruz kalımında tek başına ezetimib alan benzer kontrollere göre 12 kat artış görülmüştür. Sağlıklı 12 gönüllüde yapılan iki dönemli, çapraz tasarımlı bir çalışmada, 8 gün süreyle günde 20 mg ezetimib ve 7. günde siklosporinin tekli 100 mg dozunun uygulanması tek başına siklosporin 100 mg dozuna göre siklosporinin EAA'sında ortalama %15 artışa (aralık: %10 azalmadan %51 artışa kadar) yol açmıştır. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda birlikte uygulanan ezetimibin

siklosporin maruz kalımına etkisini inceleyen kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Siklosporin tedavisi sırasında ezetimib başlanırken dikkatli olunmalıdır. Ezetimib ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Antikoagülanlar:

Eş zamanlı ezetimib uygulanması (günde 10 mg) sağlıklı 12 erişkin erkekte yapılan bir çalışmada varfarinin biyoyararlanımını ve protrombin zamanını anlamlı olarak etkilememiştir. Ezetimibin varfarin veya fluindiona eklendiği hastalarda INR'de artışa ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. Ezetimib, varfarin, diğer kumarin türevi antikoagülanlar veya fluindion ile birlikte kullanıldığında INR uygun şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Atorvastatin ile bağlantılı etkileşimler

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. Siklosporin, klaritromisin ve itrakonazol alınması halinde daha düşük bir maksimum atorvastatin dozu kullanılmalıdır.

Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri:

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

Taşıyıcı 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 açığa çıkan atorvastatinde 7.7 kat artışa sebep olmuştur.

Atorvastatin ile siklosporinin beraber kullanımı durumunda, atorvastatinin dozu 10 mg'ı geçmemelidir. (Bkz. Kısım 4.4, İskelet Kasına Etkileri).

Eritromisin/klaritromisin:

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

Proteaz İnhibitörleri:

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

Diltiazem hidroklorid:

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

Simetidin:

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

İtrakonazol:

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

Greyfurt Suyu:

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

Sitokrom P450 3A4 indükleyicileri:

Atorvastatinin sitokrom P450 3A4 indükleyicileri ile (ör. Efavirenz, rifampin) birlikte uygulanması, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında değişik oranlarda azalmaya neden olabilir. Rifampinin çift yönlü etki mekanizması nedeniyle, (sitokrom P450 3A4indüksiyonu 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.

Antasit:

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

Antipirin:

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

Kolestipol:

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

Digoksin:

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

Azitromisin:

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

Oral kontraseptifler:

Noretindron ve etinil östradiol içeren bir oral kontraseptifle birlikte uygulama, noretindron ve etinil östradiole ait eğrinin altındaki alan (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 FİXLİP kullanması gerektiğinde, hastalar yakından takip edilmelidir.

Amlodipin:

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

Fusidik asit:

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

Birlikte kullanılan diğer ilaçlar:

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

St John's wort, atorvastatin düzeylerini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurmayı düşünen kadınlarda FİXLİP kullanılması sakıncalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun kontraseptif yöntemler kullanmalıdır. Eğer hasta bu ilacı aldığı süre içinde hamile kalırsa ilaç alımını durdurmalıdır.

Gebelik dönemi

FİXLİP gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından kullanılmamalıdır.

Kolesterol ve kolesterol biyosentezine ait diğer maddeler fetüs gelişimi için gerekli olduğundan, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonuna bağlı ortaya çıkabilecek riskler, FİXLİP tedavisinin gebelik döneminde sağlayacağı yararın önüne geçer. FİXLİP kullanıldığı sırada gebe kalındığında tedaviye derhal son verilmelidir. FİXLİP gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

FİXLİP'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmediği için, süt veren anneler tarafından kullanılması tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FİXLİP'in araç ve makine kullanmaya etkisi çalışılmamıştır. Bununla birlikte ilacın özellikleri ve yan etkileri göz önünde bulundurularak araç ve makine kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Ezetimib ile ilişkili

Klinik çalışmalar

112 haftaya kadar devam eden klinik çalışmalarda günde 10 mg ezetimib tek başına 2396 hastaya, bir statin ile birlikte 11,308 hastaya veya fenofibrat ile birlikte 185 hastaya uygulanmıştır. İstenmeyen reaksiyonlar genellikle hafif ve geçiciydi. Ezetimib ile bildirilen istenmeyen olayların genel insidansı plaseboyla bildirilen ile benzerdi. İstenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranı da ezetimib ve plasebo için benzerdi.

Ezetimib tek başına veya bir statin ile birlikte uygulandığında:

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar tek başına ezetimib alan hastalarda (n=2396) plaseboya (n=1159) veya bir statin ile birlikte ezetimib (n=11 308) alan hastalarda birlikte uygulanan statine (n=9361) göre daha yüksek insidansla bildirilmiştir:

Sıklıklar şöyle tanımlanır: 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) ve çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor).

Ezetimib tek başına uygulandığında:

Araştırmalar

Yaygın olmayan: ALT ve/veya AST yükselmesi; kan CPK düzeyinde artış; gama-glutamil transferaz artışı; anormal karaciğer fonksiyon testi.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik

Yaygın olmayan: Hazımsızlık, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı

Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem ağrısı, kas spazmları, boyun ağrısı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: İştah azalması

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipertansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ağrı

Ezetimib ve bir statin birlikte uygulandığında:

Araştırmalar

Yaygın: ALT ve/veya AST yükselmesi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Kas ağrısı

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, uzuvlarda ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Bitkinlik, periferik ödem

Atorvastatin ile ilişkili

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 vs. 7.311 plasebo) klinik çalışma veri tabanında advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranları atorvastatin grubunda %5.2, plasebo grubunda ise %4 olmuştur.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Nazofaranjit

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Hiperglisemi

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

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

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

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

Psikiyatrik bozukluklar: Uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları: Baş ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar: Asteni

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

Bu 19 vakanın yalnızca 9'unda tedavi sonlandırılmıştır.

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

Atorvastatin klinik araştırmalarında ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma [çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000) ve çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor)] şeklinde listelenmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Konstipasyon, gaz, dispepsi, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Anoreksi, kusma, pankreatit, abdominal rahatsızlık

Seyrek: Geğirme

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın: Alerjik reaksiyonlar (anaflaksi dahil)

Endokrin bozukluklar

Yaygın olmayan: Alopesi, hiperglisemi, hipoglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Unutkanlık, kabus görme

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, parestezi, hipoestezi

Yaygın olmayan: Periferal nöropati

Çok seyrek: Tat duyusu bozukluğu

Göz bozuklukları

Seyrek: Bulanık görme

Çok seyrek: Görme bozukluğu

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Hepatit, kolestatik sarılık

Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, büllü döküntüler (eritema mültiforme, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil)

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Çok seyrek: Duyma kaybı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Miyalji, artralji

Yaygın olmayan: Miyopati, kas krampları, boyun ağrısı

Seyrek: Miyozit, rabdomiyoliz, kas güçsüzlüğü

Çok seyrek: Tendon rüptürü

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: İmpotans

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar

Yaygın: Asteni, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, bitkinlik

Yaygın olmayan: Keyifsizlik, kiloda artış

Seyrek: Periferal ödem, pireksi

Araştırmalar

Seyrek: idrarda pozitif beyaz kan hücreleri

Aşağıdaki advers olaylar bazı statinler ile bildirilmiştir:

- Uyku bozukluğu, uykusuzluk ve kabus görme dahil.
- Hafıza kaybı.
- Seksüel disfonksiyon.
- Depresyon
- Nadir interstisyal akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem tedavide (bkz. Bölüm 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

FİXLİP ile doz aşımı oluştuğunda uygulanabilecek spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

Atorvastatin

Atorvastatin'in doz aşımı için spesifik tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımının oluşması halinde, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gereken destekleyici tedbirler alınmalıdır.

Plazma proteinlerine fazlaca ilaç bağlanmasına bağlı olarak hemodiyalizin atorvastatin klerensini anlamlı olarak arttırması beklenmez.

Ezetimib

Klinik çalışmalarda günde 50 mg ezetimibin 14 güne kadar sürelerle 15 sağlıklı kişiye uygulanması veya günde 40 mg ezetimibin primer hiperkolesterolemili 18 hastaya 56 güne varan sürelerle uygulanması genel olarak iyi tolere edilmiştir. Doz aşımı halinde, semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: HMG-KoA Redüktaz İnhibitörlerinin Diğer Lipit Modifiye Edici İlaçlarla Kombinasyonu

ATC Kodu: C10BA

FİXLİP, birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip lipit düşürücü iki bileşik olan ezetimib ve atorvastatin içermektedir. Plazma kolesterolü barsaktaki absorpsiyondan ve endojen sentezden sağlanır. FİXLİP kolesterol emiliminin ve sentezinin ikili inhibisyonu aracılığıyla, yükselmiş total-K, LDL-K, Apo B, TG ve HDL dışı kolesterolü düşürür. Ve HDL-K'ü yükseltir.

Atorvastatin

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

Atorvastatin ayrıca VLDL-K ve trigliseridi düşürür ve HDL-K'da değişken artışlar meydana getirir.

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

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

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

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

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

Atorvastatin ve bazı metabolitleri insanda farmakolojik olarak aktiftir. Atorvastatinin en önemli etki merkezi, kolesterol sentezinin ve LDL klerensinin yapıldığı esas merkez olan karaciğerdir. LDL-K düşüşü, sistemik ilaç konsantrasyonundan daha çok ilaç dozu ile ilişkilidir. Terapötik cevap göz önüne alınarak ilaç dozu kişiye göre ayarlanmalıdır (Bkz. 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, geçirimli erebrovasküler 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 analizind 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 sonrası (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 HDLK'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 80 mg/gün'e karşın atorvastatin 10mg/gün'ün etkisi klinik olarak saptanmış koroner kalp hastası olan 10001 kişide (%94 beyaz, %81 erkek, %38 ≥ 65 yaş) değerlendirilmiştir ve bu hastalar 8 haftalık açık etiketli aktif çalışma sürecinin sonunda atorvastatin 10mg/gün ile <130mg/dL'lik LDL-K seviyesi hedefine ulaşmışlardır. Daha sonra hastalar atorvastatin 10 mg/gün ya da 80 mg/gün almak üzere randomize edilerek ortalama 4.9 yıl takip edilmişlerdir. 12. haftada ortalama LDL-K, TK, TG, non-HDL-K ve HDL-K seviyeleri atorvastatin 80 mg ile tedavi sırasında 73, 145, 128, 98 ve 47 mg/dL; atorvastatin10 mg ile ise 99, 177, 152, 129 ve 48 mg/dL olmuştur.

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

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

Önemli Sonuç	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR[a] (%95 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 = konjestif kalp yetmezliği; KABG = koroner arter baypas greft

İkincil sonuçlar için güven aralığı çoklu karşılaştırmalara uyarlanmamıştır.

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

olmuştur. Kardiyovasküler sebeple olmayan ölüm yaşayan hastaların oranı atorvastatin 80 mg grubunda atorvastatin 10 mg grubuna göre daha fazla olmuştur.

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

Atorvastatin grubunda son LDL-K düzeyi 72 mg/dL, total-K 147 mg/dL, HDL-K 48 mg/dL ve TG 139 mg/dL bulunmuştur. Plasebo grubunda ise son LDL-K düzeyi 135 mg/dL, total- K 217 mg/dL, HDL-K 46 mg/dL ve TG 187 mg/dL bulunmuştur. Atorvastatin, iskemik olay ve ölüm riskini %16 oranında anlamlı ölçüde azaltmıştır. Belgelenmiş miyokart 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-K değerleri 12 haftada 78, 145, 115, 45 ve 100 mg/dL iken simvastatin 20-40 mg/gün tedavisi ile 105, 179, 142, 47 ve 132 mg/dL olmuştur.

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

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

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 Lipit 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.

Ezetimib

Ezetimibin antilipidemik etki mekanizması HMG-KoA redüktaz inhibitörlerininkini tamamlayıcı niteliktedir. Ezetimib ince bağırsaklarda kolesterol ve benzeri fitosterollerin absorpsiyonunu seçici olarak inhibe ederek serum kolesterol konsantrasyonlarını düşürür. Bu, karaciğer kolesterol depolarını azaltır ve kolesterolün kan klerensini arttırır. 2 haftalık klinik bir çalışmada 18 hiperkolesterolemik hastada FİXLİP tablet, bağırsak kolesterol absorpsiyonunu plaseboyla karşılaştırıldığında %54 oranında inhibe etmiştir.

Ezetimib karaciğerde kolesterol sentezini inhibe etmez ya da safra asidi salgısını arttırmaz. Ezetimib ince bağırsağın fırça şeklindeki girintili çıkıntılı yüzeylerinde lokalize olur ve etkisini burada gösterir. Bunun sonucunda bağırsaktaki kolesterolün karaciğere gönderilmesinde azalma meydana gelir. Bu kandan kolesterolün klerensinde artışa ve karaciğerde kolesterol depolanmasının azalmasına yol açar. Ezetimib tek başına kullanıldığında (monoterapi), kolesterol sentezinde kompansatuvar bir artış olur. Hiperkolesterolemili hastalarda tedavi sürdürüldüğünde, ezetimib monoterapisinin genel etkisi total kolesterol düzeyinde %13'lük, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyinde %18'lik ve Apo-B düzeyinde %16'lık azalmadır. Ezetimib kolesterol yapısı taşımayan sterollerin (sitosterol ve kampesterol) plazma konsantrasyonlarını da düşürür. Ezetimibin insanlarda trigliserit düzeyinde %8'lik veya yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyinde %1'lik azaltıcı etkisi LDL-K düşürücü etkisine kıyasla daha az belirgindir; ezetimib tedavisi çoğu zaman HDL-K düzeylerinde artışla sonuçlanır.

Klinik çalışmalar, Toplam-K, LDL-K ve LDL'nin önemli proteini olan Apo B'nin yüksek düzeylerinin insanda damar sertliğini arttırdığını ortaya koymuştur. Ek olarak, HDL-K'nin azalan düzeyleri ateroskleroz gelişimi ile ilgilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin Toplam-K ve LDL-K düzeyleri ile doğrudan etkilendiğini ve HDL-K düzeyleri ile ters etkilendiğini tespit etmiştir. LDL gibi, kolesterolle zenginleştirilmiş trigliseridden zengin lipoproteinler, ki buna çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)

dahildir, orta yoğunluklu lipoproteinler (lDL) ve atıklar da aterosklerozu arttırabilir. Düşük trigliseridler (TG) ya da yüksek HDL-K'nin bağımsız etkisi koroner ya da kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin riskinde belirlenememiştir.

Atorvastatin / Ezetimib

Atorvastatin ile birlikte ezetimib kullanımının hiperlipidemili hastalarda etkinlik ve güvenilirliğine dair yapılmış çalışmalardan biri bu konu üzerine birçok araştırma yapmış olan Ballantyne ve arkadaşlarının "Journal of Family Practice" dergisinde yayımlanan çalışmalarıdır. Bu çalışmada ezetimib ve atorvastatinin birlikte uygulanmasının kolesterol düşürücü etkisi incelenmiştir. Pre-randomizasyondan sonra hastalar plasebo; ezetimib; atorvastatin ve ezetimib ile kombine halde atorvastatin alacakları şekilde randomize edilmiştir. Tedavi gruplarına bakıldığında atorvastatin ile birlikte ezetimib tek başına atorvastatin ya da ezetimibe kıyasla direkt LDL kolesterolünde daha büyük bir düşüş sağlamıştır. Bu kombinasyon ayrıca toplam kolesterol ve trigliseridlerde istatistiksel olarak önemli ölçüde redüksiyonlar sağlamış ve HDL kolesterolü seviyesini arttırmıştır.

Yüksek risk taşıyan şiddetli hiperkolesterolemisi olan hastalarda yapılan başka bir çalışma Evan Stein ve arkadaşları tarafından yapılan ve "American Heart Journal" isimli dergide yayımlanan 14 haftalık, çok merkezli, randomize ve aktif kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya katılan hastalar heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi, koroner kalp hastalığı ya da çoklu kardiyovasküler riski olan hastalardır. Çalışmada atorvastatin ile birlikte uygulanan ezetimibin etkinlik ve güvenilirliği incelenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada da atorvastatin ile birlikte uygulanan ezetimibin ilave etkinliğini doğrulanmış ve düşük dozda atorvastatin ile kombine ezetimib uygulamasının yüksek riskli hiperkolesterolemisi olan hastalarda dahi hedef LDL kolesterolü seviyelerini sağlamaya yardımcı olduğunu göstermiştir.

Ballantyne ve arkadaşları atorvastatin ve ezetimibin hiperkolesterolemili hastalarda etkinlik ve tolere edilebilirliğine dair başka bir çalışma daha gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma prospektif, randomize, çift kör bir çalışmadır ve "Circulation" dergisinde yayımlanmıştır. Çalışmada hiperkolesterolemili hastalar plasebo, atorvastatin , ezetimib + atorvastatin , alarak randomize edilmişlerdir. Ezetimibin atorvastatin ile birlikte uygulanması yalnız atorvastatin uygulamaları ya da ezetimib uygulamasına kıyasla temelden son analize direkt LDL kolesterolünde daha önemli redüksiyonlar sağlamıştır (sırasıyla %-54.5, %-42.4 ve %-18.4). Tedavi grupları arasında temelden son analize kadar direkt LDL kolesterolündeki ortalama değişimler kombine uygulama grupları için %50 ila %60, atorvastatin monoterapi grubunda %35 ila %51'dir. Kombine uygulama ile LDL kolesterolünde görülen değişimler atorvastatin

monoterapisine kıyasla daha üstündür ve bu etki 2 hafta kadar erken bir sürede görülmüş ve tedavi sonuna kadar sürmüştür. Alt grup analizi kombine uygulama ile sağlanan LDL redüksiyonlarının cinsiyet, yaş, ırk ve temel lipitlere bakılmaksızın tüm alt gruplar arasında benzer olduğunu göstermiştir. Ezetimibin atorvastatin ile birlikte uygulanması genel olarak kullanılan LDL kolesterolünü önemli ölçüde düşürmüştür. Atorvastatin ile kombinasyon terapi toplam kolesterol:HDL kolesterolü oranını iyileştirmiştir. Ezetimibin atorvastatinin başlangıç dozu ile birlikte uygulanması, atorvastatinin maksimal dozuna kıyasla LDL kolesterolünde (sırasıyla %50, %51), toplam kolesterol:HDL kolesterolü oranında (sırasıyla %43, %41) ve trigliseridde (her ikisi de %31) benzer redüksiyonlar sağlamış fakat HDL kolesterolünde daha büyük bir artışa neden olmuştur (sırasıyla %9, %3). Kombine uygulama ayrıca hs-CRP değerinde de iyi bir medyan redüksiyon sağlamıştır; medyan redüksiyonlar kombinasyon terapi grupları arasında %25 ile %62 arasında değişmektedir ve statin monoterapi gruplarında saptananlardan genellikle daha büyüktür. LDL kolesterolü temelde hedef ATP III değerinin üzerinde olan ve final analizinde hedef değerin altında olanlar kombine terapi grubunda %85 oranında ve yalnız atorvastatin monoterapisi alanlarda %73 oranındadır. 2 tedavi grubu arasında ATP III hedef LDL kolesterolü seviyelerine ulaşan hastaların oranı istatistiksel olarak önemli ölçüde farklıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Atorvastatin

Emilim:

Atorvastatin oral uygulamadan sonra hızla absorbe olur; maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saat arasında görülür. Emilimin derecesi ve plazma atorvastatin konsantrasyonları, atorvastatin dozuyla orantılı olarak artar. Atorvastatin tabletleri solüsyonlarla kıyaslandığında %95 - %99 biyoyararlanıma sahiptir. Atorvastatinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %14'dür ve HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin sistemik yararlılığı yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlılık gastrointestinal mukozadaki presistemik klerense ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlanır. Yemekler ilaç emiliminin hızını yaklaşık %25 ve miktarını %9 oranında azaltsa da C_{maks} ve EAA değerlerine bakılarak değerlendirme yapıldığında, 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 (C_{maks} ve EAA için yaklaşık %30). Ancak LDL-K azalması ilacın alınma zamanına bağlı olmaksızın aynıdır.

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 penetrasyonunun 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 dolaşan inhibitör aktivitenin yaklaşık %70'inden aktif metabolitleri sorumlu tutulmaktadır. 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 olarak değiştirmesi beklenmez.

Eliminasyon:

Atorvastatin ve metabolitleri, hepatik ve/veya ekstrahepatik metabolizmayı takip ederek öncelikle safrada elimine edilir. Bununla birlikte, ilaç anlamlı enterohepatik resirkülasyona uğruyor görünmemektedir. 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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Emilimin derecesi ve plazma atorvastatin konsantrasyonları, atorvastatin dozuyla orantılı olarak artar.

Ezetimib

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, ezetimib absorbe olur ve farmakolojik bakımdan etkin fenolik glukuronide (ezetimib-glukuronid) konjuge olur. Yetişkin aç hastalarda 10mg tek doz verildikten sonra ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}, 3.4-5.5ng/ml) 4-12 saat içinde ulaşılır. Ezetimib glukoronidin ortalama doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks},45-71ng/ml) 1-2 saatte oluşur. Ezetimibin mutlak biyoyararlanımı belirlenemez çünkü bu bileşik injeksiyona uygun sulu ortamda çözünmez. Granül oral biyoyararlanımı değişkendir, değişkenlik katsayısı (denekler arası değişkenliğe bağlı olarak) EAA için %35-60'tır. Gıdalarla birlikte verilmesi (yağlı ya da yağsız) ezetimibin absorpsiyonunun boyutu üzerine

etki etmez. Bununla birlikte çok yağlı bir yemekle birlikte verilmesi doruk plazma konsantrasyonunu %38 oranında arttırır.

Dağılım:

Ezetimib ve ezetimib glukuronid insan plazma proteinlerine yüksek oranda (%90) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Ezetimib absorbe olduktan sonra ince bağırsak ve karaciğerde glukuronidasyonla metabolize olarak hızla ezetimib-glukuronid metabolitine dönüştürülür. Oksidatif olarak minimal düzeyde metabolize edilir. İnsanlarda, ezetimib hızlı bir şekilde ezetimib-glukuronide metabolize olur. Ezetimib ve ezetimib-glukuronid plazmada ilaçtan türeyen ana bileşiklerdir ve plazmadaki toplam ilacın sırasıyla, yaklaşık %10-20'sini ve %80-90'ını oluştururlar. Ezetimib ve ezetimib glukuronid yaklaşık 22 saat olan yarı ömür değerleri ile plazmadan yavaşça elimine edilirler. Ezetimib plazmada çoklu doruk konsantrasyonlar oluşturur; bu özellik ezetimibin enterohepatik dolaşımına girdiğini kanıtlar.

Eliminasyon:

^{14}C-ezetimib insana oral yoldan uygulandıktan sonra toplam ezetimib (ezetimib+ezetimib glukuronid), plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93'ünü oluşturur. 48 saat sonra plazmada algılanabilir radyoaktivite seviyeleri bulunamamıştır. Ezetimibin %78'i feçesle, %11'i idrar yolu ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Ezetimibin plazma konsantrasyonları dozla orantılı olarak artış göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

Atorvastatinin plazma konsantrasyonu, sağlıklı yaşlılarda (≥ 65 yaş) genç yetişkinlere göre daha yüksektir (yaklaşık C_{maks} 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.

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Cinsiyet:

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

Böbrek yetmezliği:

Böbrek 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 C_{maks}'ta 16 kat ve EAA'da 11 kat) artmıştır (Childs-Pugh B) (Bkz. Kısım 4.3).

Ezetimib

Pediyatrik hastalar:

Çocuklar ve adolesanlarda (10-18 yaş arası) ezetimibin emilimi ve metabolizması erişkinlerle benzerdir. Total ezetimibe dayanarak, adolesanlar ile erişkinler arasında farmakokinetik olarak farklılık yoktur. 10 yaşından küçük pediyatrik popülasyon için farmakokinetik veri mevcut değildir. Pediyatrik ve adolesan hastalarda klinik deneyim HoFH, HeFH ve sitosterolemili hastaları içerir.

Geriyatrik hastalar:

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları yaşlı kişilerde (≥65 yaş) genç kişilere (18- 45 yaş arası) göre yaklaşık 2 kat daha yüksekti. Ezetimib ile tedavi edilen yaşlı ve genç gönüllülerde LDL-K düşürümü ve güvenlilik profili benzerdir. Dolayısıyla yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (n=8; ortalama kreatinin klerensi ≤30 ml/dak/1.73 m^2) 10 mg lık tekli dozu sonrasında eğrinin altında kalan alanın (EAA) sağlıklı bireylere (n=9) oranla yaklaşık 1.5 kat arttığı görülmüştür. Bu sonuç klinik olarak anlamlı olmadığı

için, böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Bu çalışmadaki başka bir hastada (böbrek transplantasyonu yapılmış, siklosporin dahil pek çok ilaç alan) total ezetimibe maruz kalım 12 kat daha yüksekti.

Karaciğer yetmezliği:

Ezetimibin tekli 10 mg dozundan sonra, total ezetimibin eğri altında kalan ortalama alanı (EAA) hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 5 ila 6) sağlıklı bireylere göre yaklaşık 1.7 kat artmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7 ila 9) 14 gün süren bir çoklu-doz çalışmasında (günde 10 mg) total ezetimibin ortalama EAA değeri 1. günde ve 14. günde sağlıklı bireylere göre yaklaşık 4 kat artmıştır. Orta derecede veya şiddetli (Child-Pugh skoru > 9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış ezetimib maruziyetinin etkileri bilinmediğinden, ezetimib bu hastalara önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Cinsiyet:

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları erkeklere göre kadınlarda biraz daha yüksektir (yaklaşık %20). Ezetimib ile tedavi edilen erkekler ve kadınlarda LDL-K azaltımı ve güvenlilik profili benzerdir. Dolayısıyla cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Atorvastatin

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenite potansiyeli konvansiyonel çalışmaları baz alındığında insanlar için bir zarar göstermemektedir.

Karsinojenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu:

Atorvastatin sıçanlarda karsinojenik değildi. 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 negatiftir.

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

Ezetimib

Ezetimibin kronik toksisitesi üzerindeki hayvan çalışmaları toksik etkiler için bir hedef organ tanımlamamıştır. 4 hafta süreyle günde ≥0,03mg/kg ezetimib ile tedavi edilen köpeklerin sistik safradaki kolesterol konsantrasyonu 2.5-3.5'in bir faktörü tarafından arttırılmıştır. Buna rağmen, günde 300 mg/kg 'a kadar çıkan dozlarla köpekler üzerinde yapılan 1 yıllık çalışmada kolelityazın insidansı artmamıştır veya diğer hepatobiliyer etkiler gözlemlenmemiştir. Bu verinin insanlar için önemi bilinmemektedir. Ezetimibin tedavi edici kullanımına eşlik eden litojenik risk göz ardı edilemez.

Ezetimib ve statinin birlikte uygulandığı çalışmalarda, gözlenen toksik etkiler esas itibariyle statine eşlik eden tipik toksik etkilerdir. Bazı toksik etkiler yalnızca statin tedavisinde gözlenenden daha çok bildirilmiştir. Bu, birlikte uygulama tedavisindeki farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlere dayandırılmaktadır. Klinik çalışmalarda böyle etkileşimler meydana gelmemiştir.

Sıçanlarda sadece doza maruziyetten sonra görülen miyopatiler insan tedavi dozundan (Statin için EAA seviyesinin 20 katı, aktif metabolitler için EAA seviyesinin 500 ila 2000 katı) bir çok kez daha fazladır. Ezetimibin yalnız başına veya statinle birlikte uygulandığı bir seri in-vivo ve in-vitro deneyde, genotoksik potansiyel sergilenmemiştir. Ezetimibin uzun dönem karsinojenite testleri negatiftir.

Ezetimibin erkek veya dişi sıçanların üremesi (fertilitesi) üzerine herhangi bir etkisi yoktur, tavşanlarda veya sıçanlarda teratojenik değildir, doğum öncesi veya doğum sonrası gelişmeyi de etkilemez. Ezetimib, günlük 1,000 mg/kg çoklu dozlar verilen gebe sıçan ve tavşanlarda

plasental bariyeri geçmiştir. Ezetimib ve statinin birlikte uygulanması sıçanlarda teratojenik değildir. Hamile tavşanlarda az sayıda iskelet deformasyonları (Toraks vertebrada ve sokum vertebrasında erimeler) gözlenmiştir. Ezetimibin lovastin ile birlikte uygulanması embriyoletal etkilerle sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz DC

Kroskarmelloz sodyum

Kalsiyum karbonat

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

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

Alü/Alü blister ambalaj;

Blister şeritler içinde 30 ve 90 tabletlik kutular.

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

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

236/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ