

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EZETEC PLUS® 10 mg / 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Ezetimib	10 mg
Atorvastatin Kalsiyum (20 mg Atorvastatin'e eşdeğer)	21,68 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz DC	335,56 mg
Lesitin (Soya (E322))	0,52 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

Hiperkolesterolemi

Diyete ve farmakolojik olmayan diğer yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda, diyetle ilave olarak, primer hiperkolesterolemi, heterozigot hiperkolesterolemi veya kombine (karma) hiperlipidemili yetişkinlerde, yükselmiş total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliseridin düşürülmesinde endikedir.

HDL kolesterolü yükseltir ve LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarını düşürür.

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

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/uygulama sıklığı ve süresi:

Hasta, EZETEC PLUS tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyetle başlatılmalı ve bu diyetle EZETEC PLUS tedavisi sırasında da devam ettirilmelidir. EZETEC PLUS ile tedaviye başlangıç idame dozları, başlangıç LDL-K değerleri, tedavi amacı ve hastanın tedaviye yanıtı gibi özelliklere göre bireyselleştirilmelidir.

Önerilen başlangıç dozu günde bir defa bir adet EZETEC PLUS 10/20 mg film kaplı tablettir. Tedavinin başlangıcı ve/veya titrasyonunu takiben lipit düzeyleri 2-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve buna bağlı olarak doz ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir.

Hastalar tabletlerin çiğnenmemesi ve ezilmemesi konusunda uyarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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:

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skor 5-6) olan hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir. Orta (Child-Pugh skor 7-9) ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh skor >9) olan hastalarda EZETEC PLUS tedavisi önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda kullanımına dair klinik bir veri bulunmamaktadır, dolayısıyla, bu yaş grubunda EZETEC PLUS kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Emniyet ve etkinlik açısından tavsiye edilen dozlarda, yaşlı hastalar ile genel popülasyon arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Lipid düşürücü terapi ile eşzamanlı kullanımı:

EZETEC PLUS ile fibratların (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kombinasyonundan genellikle kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.).

Safra asidi sekestranı ile eşzamanlı kullanımı:

EZETEC PLUS, bir safra asidi sekestranı uygulamadan önce ≥ 2 saat geçmeli veya ≥ 4 saat sonra verilmelidir.

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, EZETEC PLUS ile tedaviden kaçınılmalıdır. Klaritromisin veya itrakonazol kullanan ya da ritonavir ile saquinavir veya darunavir ile ritonavir kombinasyonu, fosamprenavir veya fosamprenavir ile ritonavir kombinasyonu, kullanan hastalarda atorvastatin tedavisi 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 atorvastatin ile tedavi 40 mg ile sınırlandırılmalıdır ve gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.).

4.3. Kontrendikasyonlar

EZETEC PLUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Ezetimib'e, atorvastatine, lipid düşürücü benzer ilaçlara veya EZETEC PLUS'ın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Hamile, emziren ve uygun kontraseptif yöntemleri kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda,
- Aktif karaciğer hastalığı olan veya devamlı olarak normal üst limiti 3 kat aşan açıklanamayan serum transaminaz yükselmesi olanlarda,
- 18 yaşından küçüklerde.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ezetimib:

Karaciğere etkisi:

Ezetimib ile birlikte bir statin uygulanan hastalarda yürütülen kontrollü çalışmalarda karaciger transaminaz seviyelerinde ardışık yükselmeler (≥ 3 X üst normal sınırın 3 katı ve daha yüksek)

gözlenmiştir. Ezetimib bir statin ile birlikte uygulanırken, tedaviye başlamadan önce ve statin uyarılarına uygun olarak karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır.

Günlük 10 mg Ezetimib ile kombine 20 mg statin (n=4650) ve plasebo alan (n=4620) 9000 kronik böbrek hastası randomize edildiği kontrollü klinik bir çalışmada (medyan takip süresi 4,9 yıl), transaminaz seviyelerindeki ardışık yükselme insidansı (>3 X ULN) statin ile kombine ezetimib için % 0,7 iken plasebo için % 0,6 olmuştur.

İskelet kası:

Ezetimib ile pazarlama sonrası deneyimde, miyopati ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Rabdomiyoliz gelişen hastaların çoğu Ezetimib'e başlamadan önce birlikte bir statin almaktaydı. Ancak rabdomiyoliz ezetimib monoterapisi ile çok seyrek olarak ve ezetimib ile rabdomiyoliz riskinde artışla ilişkili olduğu bilinen başka ajanların birlikte kullanımında da çok seyrek olarak bildirilmiştir. Kas semptomlarına dayanarak miyopatiden kuşulanılırsa veya miyopati normalin üst sınırının 10 katı kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ile doğrulanırsa, ezetimib, hastanın eş zamanlı aldığı statin veya rabdomiyoliz riskini arttıran bu ajanlardan herhangi biri derhal kesilmelidir. Ezetimib tedavisine başlayan tüm hastalara miyopati riski konusunda bilgi verilmeli ve kaslarda açıklanamayan ağrı, hassasiyet veya güçsüzlük olduğunda bunu derhal bildirmeleri söylenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Fibratlar:

Fibratlarla birlikte EZETEC PLUS uygulamasının güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

EZETEC PLUS ile birlikte fenofibrat alan bir hastada kolelitiazisten şüphelenilirse, safra kesesi tetkikleri gerekir ve tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5. ve 4.8.).

Siklosporin:

Siklosporin ile EZETEC PLUS'ı birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Birlikte kullanımda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5.).

Antikoagülanlar:

Varfarin, başka bir kumarin antikoagülanı veya fluindion ile birlikte EZETEC PLUS kullanılacaksa, Uluslararası Normalize Oran (The International Normalised Ratio - INR) uygun bir şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5.).

Atorvastatin:

Karaciğere etkisi:

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.

Atorvastatin 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 atorvastatin ile tedavi sırasında klinik semptom veren karaciğer hasarı ve/veya hiperbilirubinemi veya sarılık oluşursa, acilen tedavi durdurulmalıdır. Alternatif bir etyoloji bulunmazsa; atorvastatin tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Atorvastatin 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. Bölüm 4.8.).

Atorvastatin önemli miktarda alkol kullanan ve/veya öyküsünde karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aktif karaciğer hastalıkları veya transaminazlarda açıklanamayan sürekli yükselmeler atorvastatin kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaktadır (Bkz. Bölüm 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, itakonazol 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 EZETEC PLUS 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 olursa veya miyopati teşhisi konulur ve şüphe edilirse; EZETEC PLUS 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. EZETEC PLUS'ın fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenafibrat 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 izlenmelidir. Bahsi geçen ürünlerle eş zamanlı EZETEC PLUS 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.

Myastenia gravis

Az sayıda vakada, statinlerin yeni myastenia gravis veya oküler myasteniyi indüklediği veya önceden var olan myastenia gravis veya oküler myasteniyi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Belirtilerin şiddetlenmesi durumunda EZETEC PLUS kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nöksler bildirilmiştir.

Rabdomiyoliz riski taşıyan hastalarda tedaviden önce:

EZETEC PLUS, 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 monitorizasyon önerilmelidir.

Eğer CPK düzeyleri, alt değere göre (5 kat ve daha 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)	EZETEC PLUS 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 EZETEC PLUS 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 EZETEC PLUS tedavisi geçici olarak veya tamamen kesilmelidir.

Diabetes Mellitus ve diğer endokrin etkileri:

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, atorvastatin ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir. 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, spirinolakton 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. Bölüm 5.1.)

Hastalar için uyarılar:

Özellikle halsizlik veya ateş ile beraber görünen açıklamayan kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığı olması durumunda hastaların durumu ivedilikle bildirmeleri öğütlenmelidir.

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 popölasyonlarında görölün oranlarla benzer olmuştur (Bkz. Bölüm 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 şüphelenilirse, EZETEC PLUS tedavisi kesilmelidir.

Laktoz uyarısı:

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Lesitin (Soya) (E322) uyarısı:

Bu tıbbi ürün soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ezetimib ile bağlantılı etkileşimler

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Klinik öncesi çalışmalarda, ezetimibin sitokrom P450 ilaç metabolizma enzimlerini indüklediği 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 simetidin'in 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 kolelitiazis ve safra kesesi hastalığı riskine karşı dikkatli olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8.).

Fenofibrat ve ezetimib alan bir hastada kolelitiazisden 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 kolelitiazise 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:

Siklosporin'in 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. Bölüm 4.4.).

Atorvastatin’in 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. Atorvastatin’in 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. Bölüm 4.4.). Klaritromisin’in atorvastatin ile birlikte uygulanması gerektiğinde atorvastatinin idame dozu günlük 20 mg’ı geçmemelidir.

Proteaz İnhibitörleri:

Atorvastatin’in birçok HIV proteaz inhibitörü kombinasyonu ve hepatit C proteaz inhibitörü telaprevir ile birlikte kullanımı atorvastatinin EAA’sını atorvastatinin tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artırmıştır. Bu nedenle HIV proteaz inhibitörü tipranavir ile ritonavir veya hepatit C proteaz inhibitörü telaprevir alan hastalarda; Atorvastatin’in birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. HIV proteaz inhibitörü lopinavir ile ritonavir alan hastalarda atorvastatin 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 atorvastatin dozu 20 mg'ı aşmamalıdır ve dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.). HIV proteaz inhibitörü nelfinavir veya hepatit C proteaz inhibitörü boceprevir alan hastalarda, atorvastatin 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. İtrakonazol'un 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 P4503A4 indükleyicileri:

Atorvastatin'in sitokrom P4503A4 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.

Antasitler:

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.

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 Atorvastatin 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'in 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 artırır. 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 kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Gemfibrozil:

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile gemfibrozilin birlikte kullanımındaki artmış miyopati/rabdomiyoliz riski nedeniyle, Atorvastatin'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 arttırmıştır. Digoksin alan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Diğer fibratlar:

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

Niasin:

Atorvastatin niasin ile birlikte kullanıldığında iskelet kasına etki riski artabilir; bu durumda atorvastatin 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 bulunan kadınlar uygun kontraseptif yöntemler kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

EZETEC PLUS gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

EZETEC PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir. Bu ilacın insan sütü ile itrah edilip edilmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, EZETEC PLUS kullanan kadınlar emzirmemelidirler (Bkz. Bölüm 4.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite

Ezetimib ve atorvastatinin insan fertilite etkisine ilişkin yeterince klinik çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde advers etki oluşturmamışlardır (Bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanırken, ilacın yan etkileri göz önüne bulundurulmalı ve dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ezetimib

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyim

112 haftaya kadar devam eden klinik çalışmalarda günde 10 mg ezetimib tek başına 2.396 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=2.396) 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 ile monoterapi uygulandığında:

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları	İştah azalması	Yaygın olmayan
Vasküler Hastalıklar	Sıcak basması, hipertansiyon	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Öksürük	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik	Yaygın

	Hazımsızlık, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı	Yaygın olmayan
Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	Eklem ağrısı, kas spazmları, boyun ağrısı	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk	Yaygın
	Göğüs ağrısı, ağrı	Yaygın olmayan
Araştırmalar	ALT ve/veya AST yükselmesi; kan CPK düzeyinde artış; gama-glutamil transferaz artışı; anormal karaciğer fonksiyon	Yaygın olmayan

Ezetimib bir statin ile veya tek başına uygulandığında:

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
	Parestezi	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Ağız kuruluğu, gastrit	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı, döküntü, ürtiker	Yaygın olmayan
Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	Miyalji	Yaygın
	Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, uzuvlarda ağrı	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bitkinlik, periferik ödem	Yaygın olmayan
Araştırmalar	ALT ve/veya AST yükselmesi	Yaygın

Pazarlama sonrası deneyim (tek başına veya bir statinle):

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni	Bilinmiyor
İmmün sistem hastalıkları	Aşırı duyarlılık, kaşıntı, ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem	Bilinmiyor
Psikiyatrik Hastalıklar	Depresyon	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi, parestezi	Bilinmiyor
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Dispne	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Pankreatit, kabızlık	Bilinmiyor
Hepatobiliyer Hastalıklar	Hepatit, kolelityaz, kolesistit	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Eritema multiform	Bilinmiyor
Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	Kas ağrısı, miyopati/rabdomiyoliz (Bkz. Bölüm 4.4.)	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve	Halsizlik	Bilinmiyor

uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
--	--	--

Ezetimib fenofibrat ile uygulandığında:

Gastrointestinal hastalıklar: Karın ağrısı (yaygın)

Karma hiperlipidemili hastalarda yürütülen çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 625 hasta 12 hafta boyunca, 576 hasta 1 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Bu çalışmada, 172 hasta 12 hafta boyunca; 230 hasta (109'u ilk 12 hafta sadece ezetimib almıştır) 1 boyunca ezetimib ve fenofibratla tedavi edilmiştir. Bu çalışmada tedavi grupları, seyrek görülen olaylar bakımından karşılaştırılmamıştır. Serum transaminazlarında klinik açıdan önemli ölçümler için ($>3 \times \text{ULN}$, tekrarlayan) insidans oranları (%95 güven aralığında) sırasıyla fenofibrat monoterapisi ve ezetimib fenofibrat birlikte uygulaması için %4,5 (1.9, 8.8) ve %2,7 (1.2, 5.4) idi. Kolesistektomi için insidans oranları sırasıyla fenofibrat monoterapisi ve ezetimib fenofibrat birlikte uygulaması için %0.6 (0.0, 3.1) ve %1.7 (0.6, 4.0) idi (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.).

Laboratuvar Değerleri:

Kontrollü monoterapi çalışmalarında, serum transaminazlardaki klinik olarak önemi ölçümler (ALT ve/veya $\text{AST} \geq 3 \times \text{ULN}$, tekrarlayan) ezetimib (%0.5) ve plasebo (%0.3) grubunda benzer bulunmuştur. Birlikte uygulanan çalışmalarda insidans; ezetimibe bir statin eklenerek tedavi edilen hastalarda %1,3 iken, sadece ezetimib alan hastalarda %0.4 olarak raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Klinik çalışmalarda; tek başına ezetimib alan 1674 hastanın 4'ünde (%0,2), plasebo alan 786 hastanın 1'inde (%0,1), ezetimib ile bir statini beraber alan 917 hastanın 1'inde (%0,1) ve sadece statin alan 929 hastanın 4'ünde (%0,4) CPK $> 10 \times \text{ULN}$ değerleri rapor edilmiştir. Diğer tedavi kollarıyla (plasebo ya da tek başına statin) karşılaştırıldığında ezetimib ile ilişkili miyopati veya rabdomiyolizde artış olmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4.)

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

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

Sıklıklar şöyle tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Nazofaranjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Trombositopeni

Bağıışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın: Alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: Anafilaksi

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: Periferik nöropati

Bilinmiyor: Myastenia gravis

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Görme bozukluğu

Bilinmiyor: Oküler myasteni

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Çok seyrek: İşitme kaybı

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

Hepatobiliyer hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hepatit

Seyrek: Kolestaz

Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker, deri döküntüsü, kaşıntı, alopesi

Seyrek: Anjiyonörotik ödem, büllü döküntüler (eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil)

Kas-iskelet bozuklukları, 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: İmpotans

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Halsizlik, asteni, göğüs ağrısı, periferik ödem, yorgunluk, ateş

Araştırmalar:

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, artmış kan kreatin kinaz değerleri

Yaygın olmayan: İdrarda pozitif beyaz kan hücreleri

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile olduğu gibi, atorvastatin alan hastalarda artmış serum transaminaz değerleri rapor edilmiştir. Bu değişiklikler genellikle hafif ve geçici olmuştur ve tedaviye müdahale edilmemesini gerektirmemiştir. Atorvastatin 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 seviyeleri; klinik çalışmalarda diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile gözlenenlere benzer şekilde atorvastatin alan hastaların %2,5'unda

görülmüştür. Normal üst limitin 10 katından fazla olan değerler atorvastatin ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4.).

Aşağıdaki advers olaylar bazı statinler ile bildirilmiştir:

- Uyku bozukluğu, uykusuzluk ve kabus görme dahil
- Hafıza kaybı
- Seksüel disfonksiyon
- Depresyon
- Nadir interstisyel akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem tedavide (Bkz. Bölüm 4.4.)
- Diyabet: Sıklık, risk faktörlerinin varlığı veya yokluğuna bağlı olacaktır (açlık kan şekeri $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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 dönüşlüdür, 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.).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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. Ratlarda 5000 mg/kg tek oral doz, köpeklerde 3000 mg/kg ezetimibin uygulanmasından sonra toksisite gözlenmemiştir.

Ezetimibin doz aşımı ile ilgili, çoğu advers deneyimlerle ilişkili olmayan birkaç vaka rapor edilmiştir. Doz aşımı halinde, 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. 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 grubu: HMG-KoA Redüktaz İnhibitörlerinin Diğer Lipit Modifiye Edici İlaçlarla Kombinasyonu

ATC Kodu: C10BA05

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

Ezetimib

Ezetimib kolesterol ve benzeri bitkisel sterollerin ince barsaklardan emilimini seçici olarak inhibe eden yeni sınıf bir lipit düşürücü bileşiktir. Ezetimib oral olarak aktiftir ve diğer kolesterol düşürücü bileşiklerden (örn. statinler, safra asidi sekestranları (reçineler) fibrik asit türevleri ve bitkisel steroller) farklı etki mekanizmasına sahiptir. Ezetimibin moleküler hedefi, kolesterol ve fitosterollerin barsaktan alımından sorumlu, kolesterol taşıyıcısı Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1L)'dir.

Ezetimib ince barsağın fırça kenarında lokalize olur ve intestinal kolesterolün karaciğere gönderimini azaltarak kolesterolün absorpsiyonunu engeller. Statinler karaciğerde kolesterol sentezini azaltır ve bu ayrı mekanizmalar birlikte kolesterolün düşmesi için tamamlayıcı katkı sağlarlar. 2 haftalık klinik bir çalışmada 18 hiperkolesterolemik hastada ezetimib, barsak kolesterol absorpsiyonunu plaseboyla karşılaştırıldığında %54 oranında inhibe etmiştir.

Ezetimibin kolesterol absorpsiyonundaki seçiciliğini belirlemek amacıyla bir seri preklinik çalışma yürütülmüştür. Ezetimib trigliseritlerin, yağ asitlerinin, progesteronun, etinil östradiolün ya da yağda çözünen A ve D vitaminlerinin absorpsiyonunu etkilemeden [¹⁴C]-kolesterolün absorpsiyonunu ihbibe etmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin direkt olarak total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerine göre farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur.

Ezetimibin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki yararlı etkileri henüz kanıtlanmamıştır.

Klinik Çalışmalar

Kontrollü klinik çalışmalarda, monoterapi şeklinde veya bir statin ile birlikte uygulanan ezetimib hiperkolesterolemili hastalarda total kolesterol (total-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein B (Apo B) ve trigliseridleri (TG) anlamlı olarak düşürmüş ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-K) yükseltmiştir.

Primer Hiperkolesterolemi

Çift-kör, plasebo kontrollü, 8 haftalık çalışmada hali hazırda statin monoterapisi alan ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) LDL-K hedefinde (2,6 ila 4,1 mmol/l [100 ila 160 mg/dl] olmayan 769 hiperkolesterolemili hasta, devam eden statin tedavilerine ek olarak 10 mg ezetimib veya plasebo almak için randomize edilmiştir.

Başlangıçta LDL-K hedefinde olmayan statinle tedavi edilen hastalar (~%82) arasında, çalışma bitiminde ezetimibe randomize olan hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla LDL-K hedefine ulaşılmıştır, sırasıyla %72 ve %19. İlgili LDL-K düşüşleri anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla ezetimib ve plasebo için %25 ve %4). Ek olarak ezetimibin devam eden statin tedavisine eklenmesi, plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak total kolesterol, Apo B ve trigliseritlerde azalma, HDL-K'da artış meydana gelmiştir. Statin tedavisine eklenen ezetimib veya plasebo, medyan C-reaktif proteini başlangıçtan itibaren sırasıyla %10 ve %0 oranında azaltmıştır.

Primer hiperkolesterolemili 1719 hastada yürütülen çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, 12 haftalık iki çalışmada ezetimib 10 mg plaseboyla karşılaştırıldığında total kolesterolü %13, LDL kolesterolü %19, Apo B'yi %14 ve trigliseritleri %8 azaltmış, HDL-kolesterolü %3 artırmıştır. Ek olarak ezetimib yağda çözünen vitaminler A, D ve E'nin plazma konsantrasyonlarına, protrombin zamanına etki etmemiştir ve diğer lipid düşürücü ajanlar gibi adrenokortikal steroid hormon üretimine zarar vermemiştir.

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, LDL ve kalıntıları içeren kolesterol ile zenginleştirilmiş trigliseridden zengin lipoproteinlerde, LDL gibi ateroskleroza 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 LDL 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, 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. Atorvastatin'in 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. Bölüm 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 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 (atorvastatine 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 $\leq$ 160 mg/dL ve trigliserid $\leq$ 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 $\pm$ 28'den ortalama 78,9 mg/dL $\pm$ 30'a düşmüştür ve pravastatin grubunda LDL-K başlangıçtaki 150 mg/dL $\pm$ 26'dan ortalama 110 mg/dL $\pm$ 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, 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; 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 revaskularizasyon 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 $\geq$ 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; atorvastatin 10 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.

Atorvastatin'in 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 pectoris 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 Aggressive 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.

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, 10 mg ezetimib, 10 mg atorvastatin ve 10 mg ezetimib ile kombine halde 10 mg 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 düşüşler 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 düşüşler 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 düşüşlerin 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 kolesterol 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 düşüşler sağlamış fakat HDL kolesterolünde daha büyük bir artışa neden olmuştur (sırasıyla %9, %3). Kombine uygulama ayrıca hs-KRP değerinde de iyi bir medyan düşüş sağlamıştır; medyan

düşüşler 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

Ezetimib

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, ezetimib hızla absorbe olur ve farmakolojik bakımdan etkin fenolik glukuronide (ezetimib-glukuronid) konjuge olur. Ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) ezetimib glukuronid için 1-2 saat içinde, ezetimib için 4-12 saat içinde ulaşılır. Ezetimibin mutlak biyoyararlanımı belirlenemez çünkü bu bileşik injeksiyona uygun sulu ortamda çözünmez. Gıdalarla birlikte verilmesi (yağlı ya da yağsız) ezetimibin absorpsiyonunu etkilemez.

Dağılım:

Ezetimib ve ezetimib glukuronid insan plazma proteinlerine sırasıyla %99.7 ve %88-%92 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Ezetimib eş zamanlı safra atılımı ile birlikte, primer olarak glukuronid konjugasyonu (faz II reaksiyon) ince barsakta ve karaciğerde metabolize olur. Değerlendirilen tüm türlerde minimal oksidatif metabolizma (faz I reaksiyon) gözlenmiştir. 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 belirgin bir şekilde enterohepatik dolaşıma girerek plazmadan yavaşça elimine edilirler. Ezetimib ve ezetimib glukuronidin yarılanma ömürleri yaklaşık 22 saattir.

Eliminasyon:

^{14}C -ezetimib (20 mg) insana oral yoldan uygulandıktan sonra toplam ezetimib (ezetimib+ezetimib glukuronid), plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93'ünü oluşturur. 10 günün üzerinde bir toplama periyodu sonrasında, uygulanan radyoaktivitenin sırasıyla %78 ve %11'i feçes ve idrarda saptanmıştır. 48 saat sonra plazmada saptanabilir radyoaktivite seviyeleri bulunmamıştır.

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 (Bkz. Bölüm 4.2.).

Dağılım:

Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 L'dir. Atorvastatin plazma proteinlerine $\geq$ %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. *In 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. 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. Bölüm 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, 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Ezetimib

Geriyatrik hastalar:

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

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.).

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (n=8; ortalama kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak/1,73 m²) 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.

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.

Atorvastatin

Geriatrik hastalar:

Atorvastatin'in 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.

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. Bölüm 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. Bölüm 4.3.).

SLOC1B1 polimorfizmi:

Atorvastatin dahil tüm HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin hepatik alımı; OATP1B1 taşıyıcısı ile gerçekleşmektedir. SLOC1B1 polimorfizmi olan hastalarda atorvastatinden etkilenme riskinde artış vardır. Bu durum artmış rabdomiyoliz riskine yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4.). OATP1B1 (SLOC1B1 c.521TT) gen kodlamasında polimorfizm; bu genotip varyantı bulunmayan bireylere (c.521TT) göre 2.4-kat daha yüksek 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 ve Bölüm 4.5**).

Birlikte Uygulanan İlaçların Atorvastatinin Farmakokinetiği Üzerindeki Etkileri

Birlikte uygulanan ilaç ve doz rejimi	Atorvastatin		
	Doz (mg)	Eğrinin Altında Kalan Alan (AUC)'daki Değişim ^{&}	C _{maks} '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
Amlodipin 10 mg, Tek doz	Tek doz 80 mg	↑ %15	↓ %12
Simetidin 300 mg, Günde bir kez, 4 hafta	İki 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
Fenofibrat 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],

1 = 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 C_{maks} '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 sakonavir ile ritonavir dozu klinik olarak kullanılan doz değildir. Klinik olarak kullanıldığında atorvastatin maruziyetindeki artışı 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)	Eğrinin Altında Kalan Alan(AUC)'daki Değişim ^{&}	C_{maks} 'taki 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	↑ %20 kat
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	↑ %23 kat ↑ %30 kat
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 güvenlilik verileri

Ezetimib

Ezetimibin kronik toksisitesi üzerindeki hayvan çalışmaları toksik etkiler için bir hedef organ tanımlamamıştır. 4 hafta süreyle günde $\geq 0,03$ mg/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) birçok 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.

Atorvastatin

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 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.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz DC (İnek sütü kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum

Kalsiyum karbonat

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 White*

*İçeriği

- Titanyum dioksit (E171)
- Talk
- Polietilenglikol
- Lesitin (Soya) (E322)
- PVA

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 film kaplı tablet, Alü/Alü blister ambalaj içerisinde ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

235/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 28.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi : 27.03.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ