

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATODİP 10 mg/20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

| | |
|-----------------------|--|
| Amlodipin besilat | 13,86 mg (10 mg amlodipine eşdeğer) |
| Atorvastatin kalsiyum | 20,72 mg (20 mg atorvastatine eşdeğer) |

Yardımcı maddeler:

| | |
|-----------------------|-----------|
| Laktoz monohidrat DC | 225,42 mg |
| Lesitin (soya) (E322) | 0,21 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ATODİP (amlodipin ve atorvastatin) hipertansiyon veya anjina ile dislipidemisi olan ve bu nedenle hem amlodipin hem de atorvastatin ile tedavi edilmesi uygun olan hastalarda endikedir.

Amlodipin

1. Esansiyel Hipertansiyon:

Kan basıncını kontrol altına almada tek başına ya da diğer antihipertansiflerle kombine olarak kullanılabilir.

2. Koroner Arter Hastalığı:

Kronik stabil anjina: Kronik stabil anjinanın semptomatik tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

Vazospastik ya da Prinzmetal Anjina: Koroner damarlarda vazospazma bağlı gelişen anjina ataklarının tedavisinde endikedir.

Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

Atorvastatin

Hiperkolesterolemi

Diyete ve farmakolojik olmayan diğer yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemi, heterozigot hiperkolesterolemi veya kombine (karma)

hiperlipidemili yetişkinlerde, adolesanlarda ve 10 yaş ve üstü çocuklarda yükselmiş total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliseridin düşürülmesinde endikedir. HDL kolesterolü yükseltir ve LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarını düşürür.

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

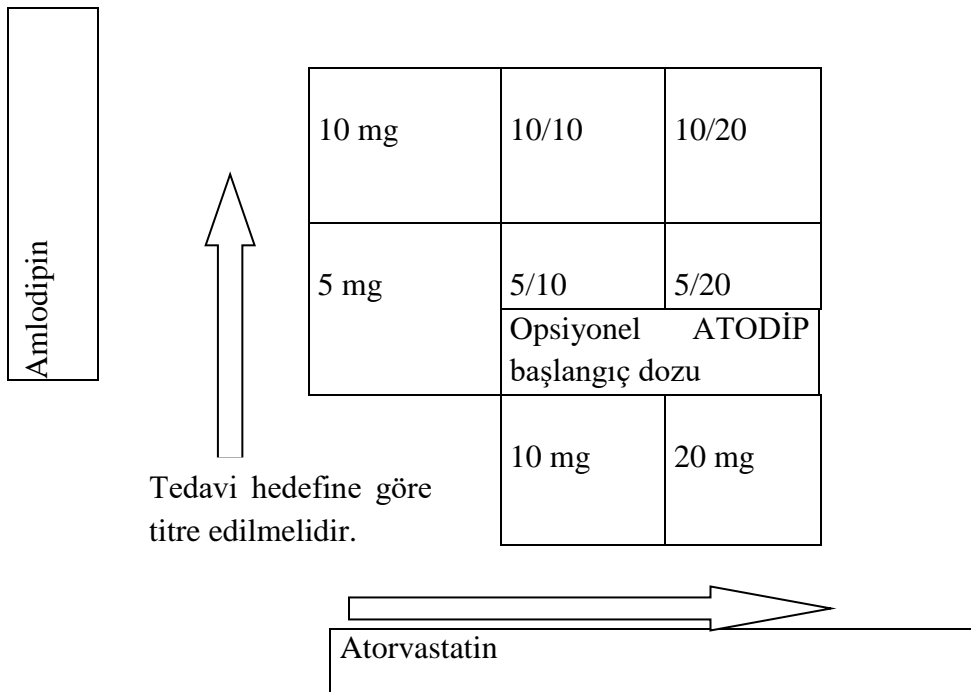
Kardiyovasküler olaylardan koruma

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ATODİP'in dozajı her hasta için, etkinlik ve tolerans temelinde, hipertansiyon/anjina ve hiperlipidemi tedavisindeki her bir bileşeni için bireyselleştirilmelidir.



Amlodipin (Hipertansiyon veya anjina):

Amlodipinin genellikle uygulanan oral, antihipertansif başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Günlük maksimum dozu ise 10 mg'dır.

ATODİP'in amlodipin bileşeninin dozajı her bir hastanın ihtiyacına göre ayarlanır. Genelde

titrasyon, doktorun hastanın her bir doz seviyesine vereceği yanıtı iyice değerlendirebilmesi için 7 ila 14 güne yayılmalıdır. Klinik olarak gerekiyorsa amlodipinin titrasyonu daha hızlı ilerleyebilir, ancak klinik açıdan garanti edilmesi için hastanın sık sık değerlendirilmeye alınması şarttır.

Amlodipin ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde doz ayarlanması gerekmez. Diğer bir kalsiyum kanal blokörü ilaçla veya diğer bir statin grubu ilaçla birlikte kullanılmamalıdır.

ATODİP'in kronik stabil veya vazospastik anjina için tavsiye edilen amlodipin bileşeni dozu 5-10 mg olup, yaşlılarda veya hepatik yetmezliği olan hastalarda düşük doz tavsiye edilir.

Çoğu hastada, yeterli bir etki için 10 mg gerekir.

Atorvastatin (Hiperlipidemi):

Atorvastatinin önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 ila 20 mg'dır. LDL-K düzeylerinde yüksek bir düşüş gereken hastalarda tedaviye günde bir kez 40 mg ile başlanabilir. Hasta atorvastatin tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyete girmelidir ve bu diyeti atorvastatin tedavisi sırasında da devam ettirmelidir. Doz aralığı günde bir defa 10 ila 80 mg'dır. Atorvastatin günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir. Atorvastatin ile tedaviye başlangıç ve idame dozları, başlangıç LDL-K değerleri, tedavi amacı ve hastanın tedaviye yanıt gibi özelliklere göre bireyselleştirilmelidir.

Tedavinin başlangıcı ve/veya titrasyonunu takiben lipid seviyeleri 2-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve buna bağlı olarak doz ayarlanmalıdır.

Primer Hiperkolesterolemi ve Kombine Hiperlipidemi:

Bu hastaların çoğunda günde bir defa 10 mg atorvastatin tedavisi ile kontrol sağlanabilir. Tedavi başlangıcını takiben 2 hafta içinde belirgin bir tedavi yanıtı gözlenir ve genellikle 4 hafta içinde maksimum tedavi yanıtı alınır. Kronik tedavide yanıt korunarak devam eder.

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi:

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların çoğu 80 mg'lık atorvastatin dozuna %15'in üzerinde bir LDL-K düşmesi ile yanıt vermiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

ATODİP daha önce doz titrasyonu yapılmış her bir bileşenin yerine uygulanabilir. Hastalara eşit dozda ATODİP verilebileceği gibi, ek bir antianjinal etki, kan basıncında veya lipid düzeyinde daha fazla bir düşüş sağlamak için amlodipin, atorvastatin veya her ikisi için arttırılmış dozlarda da uygulanabilir.

ATODİP, iki bileşeninden birini kullanmakta olan hastalara, tedavi edici ek bir etki sağlamak amacı ile uygulanabilir. Bir endikasyon için başlangıç tedavisi ve diğer endikasyon için idame tedavisinde, ATODİP'in önerilen başlangıç dozu, kullanılmakta olan idame tedavisindeki bileşene göre ve diğer bileşen için, bu bileşenin önerilen başlangıç dozuna göre seçilmelidir.

ATODİP, hiperlipidemisi olan ve hipertansiyonu veya anjinası olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak uygulanabilir. ATODİP'in başlangıç dozu, bileşenleri için tek ilaç olarak uygulandıklarında önerilen dozlara göre, bu dozların kombinasyonu olarak belirlenmelidir. ATODİP'in amlodipin bileşeni için maksimum doz, günde bir kez 10 mg'dır. ATODİP'in atorvastatin bileşeni için maksimum doz, günde bir kez 80 mg'dır.

Amlodipin ve atorvastatin için dozaj ve uygulama ayrıntıları için yukarıdaki bilgilere bakınız.

Uygulama şekli

Ağızdan kullanım içindir.

ATODİP, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olarak, tek doz halinde uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ATODİP için: Böbrek hastalığının ne amlodipin veya atorvastatinin plazma konsantrasyonu ne de atorvastatinin LDL-K'yı düşürmesi üzerinde etkisi yoktur, bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Amlodipin için: Amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, renal bozukluğun derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyaliz edilemez.

Atorvastatin için: 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 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

ATODİP karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda ATODİP'in etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle bu popülasyonlarda ATODİP kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Amlodipin için: Yaşlı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz artırımını dikkatle yapılmalıdır.

Atorvastatin için: Emniyet ve etkinlik açısından tavsiye edilen dozlarda, yaşlı hastalar ile genel popülasyon arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

ATODİP için: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Siklosporin, klaritromisin, itrakonazol ya da belli proteaz inhibitörlerini kullanan hastalarda dozaj:

Bağışıklık sisteminin çalışmasını değiştiren bir ilaç olan siklosporin, AIDS (HIV) tedavisinde kullanılan tipranavir ile ritonavir kombinasyonu ve Hepatit C tedavisinde kullanılan telaprevir ile birlikte ATODİP kullanımına alternatif tedavi düşünülmeli, birlikte kullanmak gerekiyorsa gerekli en düşük doz tercih edilmelidir. Lopinavir ile ritonavir kombinasyonu alan hastalarda ATODİP reçetelenirken dikkatli olunmalıdır ve gerekli olan en düşük doz kullanılmalıdır. Klaritromisin, itrakonazol kullanan ya da ritonavir ile saquinavir veya darunavir ile ritonavir kombinasyonu, fosamprenavir, veya fosamprenavir ile ritonavir kombinasyonu kullanan HIV'li hastalarda, atorvastatin ile tedavi 20 mg ile sınırlandırılmalıdır ve gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir. HIV proteaz inhibitörü nelfinavir veya Hepatit C proteaz inhibitörü boceprevir alan HIV'li hastalarda atorvastatin ile tedavi 40 mg ile sınırlandırılmalıdır ve gerekli olan en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Siklosporin ile kullanıldığında atorvastatin dozu 10 mg'ı aşmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ATODİP, aşağıdaki özellikleri gösteren hastalarda kontrendikedir:

- Dihidropiridinlere (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür), etkin madde amlodipin ve atorvastatine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminazlarda normal üst limitin 3 kat üzerinde açıklanamayan sürekli yükselmeler,
- Gebelik, emzirme ve doğurganlık çağında olup da kontraseptif metod kullanmayanlar (Bkz. Bölüm 4.6),
- İtrakonazol, ketakonazol ve telitromisin ile kombinasyon halinde (Bkz. Bölüm 4.5);
- Ciddi hipotansiyon,
- Kardiyojenik şoku da içeren şok durumları,
- Sol ventrikülün dışarı akış kanalının tıkanması (örn. yüksek dereceli aortik stenoz),
- Miyokard infarktüsü (MI) sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği.

- ATODİP, lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

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

Bazı statinlerin kullanımı ile bir otoimmün miyopati olan immün aracılı nekrotizan miyopati (immune mediated necrotizing myopathy – IANM) seyrek olarak raporlanmıştır. IANM; statin tedavisinin kesilmesine rağmen gözlenen inatçı 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 CK değerlerinde artış olan herhangi bir hastada miyopati göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara; özellikle halsizlik veya ateş eşlik ettiği durumlarda veya ATODİP tedavisi kesilmesine rağmen kas belirti ve işaretlerin devam ettiği durumlarda açıklanamayan kas ağrısı, hassaslığı veya güçsüzlüğünü hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Belirgin olarak yüksek CK seviyeleri oluşursa veya miyopati teşhisi konulur veya şüphe edilirse; ATODİP tedavisi kesilmelidir.

Statin tedavisi sırasında siklosporin, fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), eritromisin, klaritromisin, hepatit C proteaz inhibitörü telaprevir, ritonavir-sakinavir kombinasyonu veya lopinavir-ritonavir kombinasyonu, tipranavir ile ritonavir, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonaviri içeren HIV proteaz inhibitörü kombinasyonları, niasin, kolşisin veya azol antifungalleri birlikte uygulandığında miyopati riski artar. ATODİP'i fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), eritromisin, klaritromisin, ritonavir-sakinavir kombinasyonu, lopinavir- ritonavir kombinasyonu, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonavir, azol antifungaller, veya niasinin lipid düşürücü dozları ile kombine olarak kullanmayı düşünen hekimler; potansiyel yarar ve riskleri dikkatle değerlendirmeli ve özellikle tedavinin ilk aylarında ve herhangi bir ilacın artan doz titrasyonunda olmak üzere hastaları kas ağrısı, hassasiyeti veya güçsüzlüğünün herhangi bir belirti veya semptomu açısından dikkatle izlemelidir. Yukarıda

belirtilmiş ilaçlarla birlikte kullanıldığında atorvastatinin daha düşük başlangıç ve idame dozları düşünülmelidir. Bu durumlarda periyodik CK ölçümleri düşünülebilir; fakat bu izlemenin şiddetli miyopati oluşumunu önleyeceğinin garantisi yoktur.

Miyopati/Rabdomiyoliz riski ile ilgili ilaç etkileşimleri

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

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

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

Hastalar için bilgi:

ATODİP'in atorvastatin bileşeninin ait olduğu HMG-KoA redüktaz inhibitör sınıfı ilaçlarla görülen miyopati riski nedeniyle, hastalara, tanımlanamayan kas ağrısı, hassasiyeti ya da zayıflığı şikayetlerini, özellikle de kırıklık ya da ateş ile birlikte seyrediyorsa, derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Atorvastatin diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri gibi iskelet kasını etkileyerek miyalji, miyosit ve miyopatiye neden olabilir. Bu etkiler, bazen ölümcül olabilen ve böbrek yetmezliğine neden olabilen rabdomiyolize (üst limitin 10 katından fazla CK düzeyi, miyoglobinemiyi ve miyoglobüri ile karakterize) sebebiyet verebilir.

Tedavi öncesi:

ATODİP, rabdomyoliz için zemin hazırlayan faktörleri bulunan hastalara reçetelenirken dikkatli olunmalıdır. Aşağıdaki durumlarda statin tedavisine başlanmadan kreatin kinaz (CK) değeri ölçülmelidir:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Bireysel veya ailesel kalıtsal kas bozukluğu hikayesi
- Bir fibrat veya statin ile geçmiş kas toksisitesi hikayesi
- Karaciğer hastalığı hikayesi ve/veya yüksek miktarda alkol alımı
- Yaşlılarda (> 70 yaş), rabdomyoliz için zemin hazırlayan faktörlerin bulunmasına göre böyle bir ölçümün gerekliliği değerlendirilmelidir.
- Etkileşimler (Bkz. Bölüm 4.5) ve genetik alt popülasyonları da içeren özel popülasyonlar (Bkz. Bölüm 5.2) gibi plazma seviyelerinde bir artışın oluşabileceği durumlar

Bu durumlarda, tedavi riski olası yarara bağlı olarak düşünülmemelidir ve klinik gözlem tavsiye edilir.

Eğer taban CK değerleri belirgin olarak yüksekse (NÜL'ün 5 katından fazla), tedaviye başlanmamalıdır.

Kreatin kinaz ölçümü:

CK, yorucu egzersiz sonrası veya CK artışının herhangi bir olası alternatif nedeni bulunduğu takdirde değer yorumlamada güçlük yaratacağından ölçülmemelidir. Eğer başlangıç CK değerleri belirgin olarak artmışsa (NÜL'ün 5 katından fazla), sonuçları teyit etmek için 5 ila 7 gün içinde değerler sistematik olarak yeniden ölçülmelidir.

Tedavi süresince

- Hastalardan, açıklanamayan kas ağrısı, kas krampı veya güçsüzlüğü -özellikle malazim ve ateş ile seyrederse- acilen bildirmeleri istenmelidir.
- Bu semptomlar hasta tedaviye devam ederken oluşursa CK seviyeleri ölçülmelidir. Eğer bu değerler belirgin olarak yüksekse (NÜL'ün 5 katından fazla) tedavi durdurulmalıdır.
- CK değerleri $\leq 5 \times$ NÜL'e yükselmiş olsa bile, eğer kas semptomları şiddetli ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.
- Eğer semptomlar geçerse ve CK değerleri normale dönerse, en düşük dozda ve yakın takip ile ATODİP tedavisine yeniden başlanabilir.
- CK değerlerinde klinik açıdan belirgin seviyede artış meydana gelirse (NÜL'ün 10 katından fazla) veya rabdomyoliz tespit edilirse veya şüphelenirse ATODİP tedavisine devam edilmemelidir.

Amlodipinin laboratuvar parametreleri üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Karaciğere etkileri:

Aynı sınıfa dahil diğer lipit düşürücü ajanlarda olduğu gibi, atorvastatin tedavisini takiben serum transaminazlarında orta derecede yükselmeler (normal üst limitinin (NÜL) 3 katından daha fazla) rapor edilmiştir. Hem pazarlama öncesi hem de pazarlama sonrasında atorvastatinin 10, 20, 40 ve 80 mg dozları ile yapılan klinik araştırmalarda, karaciğer fonksiyonları izlenmiştir.

Atorvastatin alan hastaların %0,7'sinde serum transaminazlarında iki veya daha fazla kez sürekli yükselme (normal üst limitin 3 katından fazla olmak üzere) gözlenmiştir. Bu anormalliklerin insidansı 10, 20, 40 ve 80 mg dozlar için sırasıyla % 0,2, % 0,2, % 0,6 ve % 2,3 olmuştur. Klinik çalışmalarda ATODİP'in atorvastatin bileşenini alan hastalarda şunlar gözlenmiştir: Bir hastada sarılık görülmüştür. Diğer hastalardaki karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar sarılıkla ya da diğer klinik semptom ve bulgularla ilişkili olmamıştır. Atorvastatin dozu azaltıldığında, ilaç tedavisine ara verildiğinde veya tedavi kesildiğinde transaminaz seviyeleri tedavi öncesi değerlere veya yaklaşık değerlere sekelsiz olarak dönmüştür.

Tedavinin başlatılmasından önce; başlatılmasından ve doz ayarlamalarından 12 hafta sonra ve periyodik olarak (örn. yılda 2 kez) karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer hasarını düşündüren belirti ya da semptom gelişen hastalara karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer enzim değişiklikleri genellikle atorvastatin tedavisinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Artan transaminaz seviyeleri olan hastalar anormallik(ler) düzeline kadar takip edilmelidir. ALT veya AST'de normal üst limitin 3 katından fazla bir artışın sürmesi halinde ilacın kesilmesi önerilir.

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

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda amlodipin yarılanma ömrü artmaktadır, doz önerileri henüz yapılmamıştır.

Anjina ve/veya miyokard enfarktüsünde artma:

Nadiren, özellikle ileri derecede obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, kalsiyum kanal blokör tedavisine başlandığında ya da doz artırımı sırasında, anjina veya akut miyokard enfarktüsü sıklığı, süresi ve/veya şiddetinde belgelenmiş artmalar kaydedilmiştir. Bu etkinin mekanizması henüz açıklanamamıştır.

Hipotansiyon:

Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörlerin kesilmesi:

Amlodipin bir beta blokör değildir. Bu sebeple beta blokörlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı herhangi bir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta blokör dozu tedricen azaltılmalıdır.

Endokrin etkileri:

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol sentezini etkiler 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 fertilesi üzerindeki etkileri yeterli sayıda hasta üzerinde çalışılmamıştır. Eğer varsa, premenopozal kadınlarda pitüiter-gonadal eksen üzerindeki etkiler bilinmemektedir.

Atorvastatinin de dahil olduğu HMG-KoA redüktaz inhibitörleri 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 100,9 ila 124,32 mg/dl, BMI > 30 kg/m², trigliseritlerde artış, hipertansiyon) klinik ve biyokimyasal açıdan izlenmelidir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım:

Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışma olan PRAISE-2 çalışmasında, NYHA III ve IV kalp yetmezliği hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansını anlamlı olarak artırmadığı, ancak pulmoner ödemde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olaylar ve ölüm riski artabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Yakın zamanlı inme veya geçici iskemik atak:

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, %1,4 plaseboya karşı 55, %2,3 atorvastatin). Ölümcül hemorajik inme insidansı tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla atorvastatin ve plasebo grupları için 17'ye karşı 18). Ölümcül olmayan hemorajik inme insidansı plasebo (16, %0,7) ile karşılaştırıldığında atorvastatin (38, %1,6) grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma başlangıcındaki hemorajik ve laküner inmeyi de içeren bazı özellikler, atorvastatin grubundaki daha yüksek hemorajik inme insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Hemorajik inme potansiyeli tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmelidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı:

Bazı statinlerle özellikle uzun dönem tedavi ile çok seyrek interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Belirtiler dispne, non-produktif öksürük ve genel sağlık durumunda kötüleşmeyi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) içerebilir. Eğer bir hastada interstisyel akciğer hastalığı geliştiğinden şüphelenilirse, statin tedavisi kesilmelidir.

Diyabet

Bazı kanıtlar, sınıf olarak statinlerin kan şekerini yükselttiğini ve diyabet olma riski yüksek olan bazı hastalarda antidiyabetik tedavi başlamayı gerektireceğini düşündürmektedir. Ancak bu risk, statinlerin vasküler riskte sağladığı azalmaya kıyasla daha azdır ve dolayısıyla statin tedavisinin durdurulması için bir neden oluşturmamalıdır. Risk altında olan hastalar (açlık glukoz düzeyi 5,6 ila 6,9 mmol/L, VKİ > 30 kg/m² yükselmiş trigliserit düzeyi, hipertansiyon), ulusal kılavuzlar uyarınca hem klinik hem de biyokimya açısından izlenmelidir.

Eş zamanlı ilaçlar:

ATODİP'in dantrolen (infüzyon), gemfibrozil ve diğer fibratlar ile kombinasyonu önerilmemektedir.

Statin grubundaki diğer ilaçlarla olduğu gibi ATODİP; siklosporin gibi immunosupresanlar; eritromisin ve klaritromisin gibi makrolid antibiyotikleri; itrakonazol ve ketokonazol gibi azol antifungalleri; nefazodon; niasinin lipid düşürücü dozları; gemfibrozil; diğer fibrik asit türevleri veya HIV-proteaz inhibitörleri gibi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını artırabilecek belli ilaçlarla birlikte uygulandığında rabdomiyoliz ve miyopati riski artar (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

ATODİP, sistemik fusidik asit formülasyonları ile birlikte veya fusidik asit tedavisini bıraktıktan 7 gün içinde uygulanmamalıdır. Sistemik fusidik asit kullanımının önemli olduğu durumlarda statin tedavisi, fusidik asit tedavisi boyunca kesilmelidir. Fusidik asit ve statin kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümler dahil) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Kas güçsüzlüğü, ağrı veya hassasiyet semptomları yaşarsa, hastaya derhal tıbbi yardım alması önerilmelidir.

Statin tedavisi, fusidik asitin son dozundan 7 gün sonra tekrar uygulanabilir.

Ciddi enfeksiyonların tedavisi gibi uzun süreli sistemik fusidik asidin kullanılmasının gerektiği istisnai durumlarda, ATODİP ve fusidik asidin birlikte uygulanma ihtiyacı yalnızca vaka bazında ve yakın tıbbi gözetim altında düşünülmelidir.

ATODİP 10 mg/20 mg film kaplı tablet laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal laktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı gönüllülerde 10 mg amlodipin ve 80 mg atorvastatinle yürütülen ilaç etkileşim çalışmasının verileri, ilaçlar birlikte kullanıldığında amlodipinin farmakokinetiğinin değişmediğini ortaya koymaktadır. Amlodipinin atorvastatinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, C_{maks} : %91 (%90 GA: %80-103) üzerinde herhangi bir fark göstermezken, atorvastatinin EAA'sı amlodipin varlığında %18 (%90 GA: %109-127) oranında artmıştır.

Aşağıda açıklandığı gibi, amlodipin ve atorvastatin bileşenleri üzerinde ayrı ayrı çalışmalar yapıldığı halde, ATODİP ve diğer ilaçlarla ilaç etkileşimi ile ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Amlodipin'e bağlı etkileşimler

Tavsiye edilmeyen kombinasyon:

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolenin verilmesinden sonra hiperkalemi ile bağlantılı ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps görülmektedir. Hiperkalemi riski nedeniyle, malign hipertermiye yatkınlığı olan hastalarda ve malign hipertermi tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Ekstrapolasyon ile amlodipin ve dantrolen kombinasyonundan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Dikkatli kullanım gerektiren kombinasyonlar:

Baklofen: Antihipertansif etkide artış olacağından arteriyal basıncın izlenmesi ve gerekli olduğunda antihipertansif ilacın dozunun ayarlanması.

CYP3A4 inhibitörleri: Amlodipinin güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı, amlodipin maruziyetinde anlamlı bir artışa yol açarak hipotansiyon riskinin artmasına neden olabilmektedir. Bu farmakokinetik varyasyonların klinik yansımaları yaşlılarda daha belirgin olabilmektedir. Bu nedenle, klinik izlem ve doz ayarlaması gerekebilmektedir.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile verilmesi önerilmemektedir. Çünkü bazı hastalarda biyoyararlanımı arttırabileceğinden kan basıncını düşürücü etkilerinin artmasına neden olabilmektedir.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Amlodipinin kan basıncını düşürücü etkileri antihipertansif özelliklere sahip diğer tıbbi ürünlerin kan basıncını düşürücü etkilerine katkıda bulunmaktadır.

Takrolimus: Amlodipin ile birlikte uygulandığında takrolimusun kan düzeylerinde artış riski vardır. Fakat bu etkileşimin farmakokinetik mekanizması tam olarak anlaşılammıştır.

Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için takrolimus ile tedavi edilen bir hastada amlodipinin uygulanması, takrolimus kan seviyelerinin izlenmesini ve uygun olduğunda takrolimusun doz ayarlanmasını gerektirmektedir.

Rapamisin (mTOR) İnhibitörlerinin Mekanik Hedefi

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile, amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipin atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

Ürolojide alfa-1 blokörler (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): Hipotansif etkide artış gözlenebilir. Şiddetli ortostatik hipotansiyon riski bulunmaktadır.

Amifostin: Eklenmesi ile birlikte hipotansif etkide artış gözlenebilir.

İmipramin grubu antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler): Antihipertansif etkide ve ortostatik hipotansiyon riskinde artış (aditif etki) gözlenebilir.

Kalp yetmezliğinde kullanılan beta-blokörler (bisoprolol, karvedilol, metoprolol):

Latent veya kontrol edilemeyen kalp yetmezliği olan hastalarda hipotansiyon veya kalp yetmezliği riski (beta blokörlerin negatif inotropik etkilerine eklenebilen, ilaca bağlı olarak değişkenlik gösteren, dihidropiridinlerin negatif inotropik etkisi). Aşırı hemodinamik etki durumunda beta blokörlerin bulunması refleks sempatik reaksiyonları minimize edebilir.

Kortikosteroid, tetrakozaktid: Antihipertansif etkide azalma (kortikosteroidlerin su ve sodyum retansiyonu etkisi) olabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar: Amlodipinin başka bir antihipertansif ilaçla (beta-blokör, anjiyotensin II reseptör blokörü, diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü) eş zamanlı

kullanılması, amlodipinin hipotansif etkisini arttırabilir. Nitratlar veya diğer vazodilatörlerle tedavi dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan olgularda 100 mg'lık tek doz sildenafil, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerinde herhangi bir etki yaratmamıştır. Amlodipin ve sildenafil birlikte kullanıldığında, her ilaç bağımsız olarak kendi kan basıncı düşürücü etkisini göstermiştir.

Siklosporin: Renal transplantasyon hastaları haricinde, sağlıklı gönüllülerde ya da diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipin ile herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır; renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmada siklosporinde değişken çukur konsantrasyon artışları (ortalama %0 - %40) gözlenmiştir. Amlodipin kullanan renal transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlenmesi düşünülmeli ve gerektiği şekilde siklosporinde doz azaltması yapılmalıdır.

Etkileşim çalışmalarında simetidin, atorvastatin, alüminyum/magnezyum tuzları, ve digoksinin amlodipinin farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir.

Birlikte verilen tıbbi ürünlerin atorvastatin üzerindeki etkisi

Atorvastatin, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilmektedir ve örn. hepatik geri alım taşıyıcısı OATP1B1 gibi taşıyıcı proteinlerin substratıdır. CYP3A4 inhibitörü olan ya da proteinleri taşıyan tıbbi ürünlerin birlikte verilmesi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında ve miyopati riskinde artışa neden olabilmektedir. Risk, atorvastatin ile birlikte fibrik asit türevleri ve ezetimib gibi miyopati oluşturma potansiyeline sahip olan diğer tıbbi ürünlerin verilmesi ile de artabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 inhibitörleri: Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin belirgin şekilde artmış atorvastatin konsantrasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. Mümkünse, potent CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, vb. HIV proteaz inhibitörleri) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu tıbbi ürünlerin atorvastatin ile birlikte uygulanmasının önlenemediği durumlarda, atorvastatinin daha düşük başlangıç ve maksimum dozları düşünülmelidir ve hastanın uygun klinik izlemi önerilmektedir.

Orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri: (örn. eritromisin, diltiazem, verapamil ve flukonazol), atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını artırabilmektedir. Statinlerle kombinasyon halinde eritromisin kullanımı ile artmış bir miyopati riski gözlenmiştir. Amiodaron veya verapamilin atorvastatin üzerindeki etkilerini değerlendiren etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Hem amiodaron hem verapamilin CYP3A4 aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir ve atorvastatin ile birlikte uygulanması artmış atorvastatin maruziyeti ile sonuçlanabilmektedir. Bu yüzden, atorvastatinin daha düşük maksimum dozu düşünülmelidir ve orta derecede güçlü CYP3A4

inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında, hastanın uygun klinik izlemi önerilmektedir. İnhibitör başlandıktan sonra veya doz ayarlamalarını takiben uygun klinik izlem önerilmektedir.

CYP3A4 indükleyicileri: Atorvastatinin sitokrom P450 3A indükleyicileri (örneğin efavirenz, rifampin, hypericum perforatum) ile birlikte verilmesi, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında değişken oranda azalmaya yol açabilmektedir. Rifampinin dual etkileşim mekanizması (sitokrom P450 3A indüksiyonu ve hepatosit geri alım taşıyıcısı OATP1B1'in inhibisyonu) nedeniyle, rifampinin verilmesinden sonra atorvastatinin gecikmeli verilmesi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarındaki anlamlı azalma ile ilişkili olduğundan atorvastatin ve rifampinin birlikte uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte hepatositlerde rifampinin atorvastatin konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir ve eşzamanlı uygulamadan kaçınılamazsa hastalar etkinlik için dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Transport protein inhibitörleri: Transport proteinlerinin inhibitörleri (örneğin siklosporin), atorvastatine sistemik maruziyeti arttırabilmektedir. Hepatositlerde atorvastatin konsantrasyonları üzerine hepatik geri alım taşıyıcılarının inhibisyonunun etkisi bilinmemektedir. Eş zamanlı uygulamadan kaçınılamazsa etkinlik için bir doz azaltma ve klinik izlem önerilmektedir.

Gemfibrozil/fibrik asit türevleri: Fibratların tek başına kullanımı ara sıra rabdomiyoliz de dahil olmak üzere kasla ilgili olaylarla ilişkilidir. Bu olayların riski, fibrik asit türevleri ve atorvastatinin birlikte kullanımı ile artabilmektedir. Eş zamanlı uygulama önlenemiyorsa, terapötik hedefe ulaşmak için en düşük atorvastatin dozu kullanılmalı ve hastalar uygun şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ezetimib: Ezetimibin tek başına kullanımı, rabdomiyoliz de dahil olmak üzere kas ile ilgili olaylarla ilişkilidir. Bu nedenle, bu olayların riski ezetimib ve atorvastatinin eş zamanlı kullanımı ile artabilmektedir. Bu hastaların uygun klinik izlemi önerilmektedir.

Kolestipol: Atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları, kolestipol atorvastatin ile birlikte uygulandığında daha düşüktür (atorvastatin konsantrasyon oranı: 0,74). Bununla birlikte, atorvastatin ve kolestipol birlikte uygulandığında oluşan lipid etkileri, her iki tıbbi ürün tek başına verildiğinde görülenden daha yüksektir.

Fusidik asit: Rabdomiyoliz de dahil olmak üzere miyopati riski, sistemik fusidik asit ile statinlerin eş zamanlı uygulanmasıyla artabilmektedir. Bu etkileşimin mekanizması (farmakodinamik, farmakokinetik ya da her ikisi) henüz bilinmemektedir. Bu kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı ölümler de dahil olmak üzere) bildirilmiştir.

Sistemik fusidik asit ile tedavi gerekiyorsa, atorvastatin tedavisi fusidik asit tedavisi süresince kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kolşisin: Atorvastatin ve kolşisinle etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, kolşisin ile birlikte verilen atorvastatin durumlarında miyopati vakaları bildirilmiştir ve atorvastatin ile kolşisin reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Atorvastatinin birlikte uygulanan tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Digoksin: Multipl doz digoksin ve 10 mg atorvastatin birlikte uygulandığında, kararlı durumdaki digoksin konsantrasyonları hafifçe artmıştır. Digoksin alan hastalar uygun şekilde izlenmelidir.

Oral kontraseptifler: Atorvastatinin oral kontraseptif ile birlikte uygulanması noretindron ve etinil östradiolün plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır.

Varfarin: Kronik varfarin tedavisi alan hastalarda yapılan klinik çalışmada, günde 80 mg atorvastatinin varfarin ile birlikte uygulanması, dozun ilk 4 gününde protrombin zamanında, atorvastatin tedavisinin 15. gününde normale dönmüştür. Yaklaşık 1,7 saniyelik bir azalmaya neden olmuştur ve bu durum sadece çok nadiren klinik olarak anlamlı antikoagülan etkileşimleri bildirilmiş olsa da, protrombin zamanında önemli bir değişiklik olmadığından emin olmak için, kumarin antikoagülanları kullanan hastalarda atorvastatin başlanmasından önce ve tedavinin başlangıç döneminde yeterli sıklıkta protrombin zamanına bakılmalıdır. Kararlı bir protrombin zamanı belgelendiğinde, protrombin zamanları genellikle kumarin antikoagülan kullanan hastalar için önerilen aralıklarla izlenebilmektedir. Atorvastatin dozu değiştirilir veya kesilirse, aynı prosedür tekrarlanmalıdır. Atorvastatin tedavisi, antikoagülan kullanmayan hastalarda kanama veya protrombin zamanındaki değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Atorvastatin, çocuk doğurma yaşında olup da sadece gebe kalması büyük ölçüde mümkün görülmemelerinde ve fetüse olabilecek potansiyel zararlar konusunda bilgilendirildiğinde kullanılmalıdır. Bu hasta gebe kalırsa tedavi derhal kesilmelidir.

Gebelik dönemi

ATODİP'in gebe kadınlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır. Gebe kadınlarda atorvastatin ile kontrollü klinik çalışma yapılmamıştır. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine intrauterin maruziyetin ardından nadir olarak konjenital anormallikler bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Annenin atorvastatin ile tedavisi, kolesterol biyosentezinin bir prekürsörü olan fetal mevalonat

düzeylerini düşürebilir. Ateroskleroz kronik bir süreçtir ve lipid düşürücü ilaçların gebelik süresince kesilmesi, primer hiperkolesteroleminin uzun dönem sonuçları üzerinde ancak küçük bir etki gösterecektir.

Bu nedenlerden ötürü ATODİP, gebe kadınlarda, gebe kalmaya çalışan veya gebelik şüphesi bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır. ATODİP ile tedavi, gebelik süresince veya kadının gebe olmadığı tespit edilinceye kadar durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Tedavi sırasında gebelik tespit edildiği takdirde ATODİP derhal kesilmelidir.

Gebelik sonu ve doğum

ATODİP, amlodipin veya atorvastatinin, gebe kadınlarda, gebelik sonu veya doğum üzerindeki veya gebelik sonu veya doğum sırasında anne veya fetüs üzerindeki etkisiyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Laktasyon dönemi

Atorvastatin/amlodipin kombinasyonu ile tedavi edilen kadınların anne sütü alan bebeklerinde amlodipin tespit edilmiştir. Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Sıçanlarda atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları süttekilerle benzerdir (Bkz. Bölüm 5.3).

Anne sütü alan bebeklerde ciddi advers reaksiyon meydana gelme potansiyeli nedeniyle, ATODİP alan anneler emzirmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3). Emzirme dönemi sırasında atorvastatin kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi ve erkek farelerdeki çalışmalarda atorvastatinin fertilite üzerine etkisi olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Amlodipinin fertilite üzerindeki olası etkileri hakkında klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerinde yan etkiler görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ATODİP'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisini belirlemek için çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, ATODİP'in amlodipin bileşeninin farmakodinamik özellikleri temelinde, araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı oluşabileceği dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Amlodipin + atorvastatin ile yapılan, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda eş zamanlı hipertansiyon ve dislipidemi için tedavi alan 1092 hastada güvenlik açısından değerlendirilmiştir. Amlodipin + atorvastatin ile yapılan klinik çalışmalarda, bu kombinasyona özgü bir advers olay gözlenmemiştir. Advers olaylar, daha önce amlodipin ve/veya atorvastatin için bildirilenlerle sınırlı kalmıştır (lütfen aşağıda ilgili advers olay tablolarına bakınız).

Aşağıdaki bilgiler amlodipin + atorvastatin ile olan klinik deneyime dayanmaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, klinik advers olaylar veya laboratuvar anormallikleri nedeniyle tedavinin kesilmesi, plasebo verilen hastaların %4'üne kıyasla amlodipin ve atorvastatinin her ikisiyle tedavi gören hastaların yalnızca %5,1'i için gerekli olmuştur.

| MedDRA Sistem Organ Sınıfı | İstenmeyen Etkiler | Sıklık | |
|--------------------------------------|--|----------------|----------------|
| | | Amlodipin | Atorvastatin |
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Nazofarenjit | - | Yaygın |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Lökopeni | Çok seyrek | - |
| | Trombositopeni | Çok seyrek | Seyrek |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Hipersensitivite | Çok seyrek | Yaygın |
| | Anafilaksi | - | Çok seyrek |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Hiperglisemi* | Çok seyrek | Yaygın |
| | Kilo artışı | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Kilo azalması | Yaygın olmayan | - |
| | Hipoglisemi | - | Yaygın olmayan |
| | Anoreksiya | - | Yaygın olmayan |
| Psikiyatrik hastalıkları | Uykusuzluk | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Duygudurum değişimleri (anksiyete dahil) | Yaygın olmayan | - |
| | Kabus görme | - | Yaygın olmayan |
| | Depresyon | Yaygın olmayan | Bilinmiyor |
| | Konfüzyon | Seyrek | - |
| Sinir sistemi hastalıkları | Somnolans | Yaygın | - |
| | Sersemlik | Yaygın | Yaygın Olmayan |

| | | | |
|--|---|----------------|----------------|
| | Baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında) | Yaygın | Yaygın |
| | Tremor | Yaygın olmayan | - |
| | Hipoestezi, parestezi | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Hipertoni | Çok seyrek | - |
| | Periferik nöropati | Çok seyrek | Seyrek |
| | Amnezi | - | Yaygın olmayan |
| | Tat alma bozukluğu | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Senkop | Yaygın olmayan | - |
| | Vertigo | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Ekstraprimal sendrom | Bilinmiyor | - |
| Göz hastalıkları | Görme bozuklukları (diplopi dahil) | Yaygın | Seyrek |
| | Bulanık görme | - | Yaygın olmayan |
| | Konjonktivit | Yaygın olmayan | - |
| | Göz ağrısı | Yaygın olmayan | - |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Kulak çınlaması | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | İşitme kaybı | - | Çok seyrek |
| Kardiyak hastalıklar | Çarpıntı | Yaygın | - |
| | Anjina | Seyrek | - |
| | Miyokard enfarktüsü | Çok seyrek | - |
| | Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil) | Yaygın olmayan | - |
| | Periferik iskemi | Yaygın olmayan | - |
| Vasküler hastalıklar | Kızarma | Yaygın | - |
| | Hipotansiyon | Yaygın olmayan | - |
| | Vaskülit | Çok seyrek | - |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar | Dispne | Yaygın | - |
| | Rinit | Yaygın olmayan | - |
| | Öksürük | Yaygın olmayan | - |
| | Epistaksis | - | Yaygın |
| | Faringolaringeal ağrı | - | Yaygın |
| | İnterstisyel akciğer hastalığı, özellikle uzun dönem terapi ile beraber | - | Bilinmiyor |

| | | | |
|---------------------------------------|---|----------------|----------------|
| Gastrointestinal hastalıklar | Dişeti hiperplazisi | Çok seyrek | - |
| | Bulantı | Yaygın | Yaygın |
| | Alt ve üst abdominal ağrı | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Kusma | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Dispepsi | Yaygın | Yaygın |
| | Bağırsak alışkanlıklarında değişimler (ishal ve kabızlık dahil) | Yaygın | - |
| | Ağız kuruluğu | Yaygın olmayan | - |
| | Tat alma bozukluğu | Yaygın olmayan | - |
| | Diyare, konstipasyon, şişkinlik | | Yaygın |
| | Gastrit | Çok seyrek | - |
| | Pankreatit | Çok seyrek | Yaygın olmayan |
| | Disfaji | Yaygın olmayan | - |
| | Abdominal rahatsızlık | - | Yaygın olmayan |
| | Geğirme | - | Yaygın olmayan |
| | Hepato-bilier hastalıklar | Hepatit | Çok seyrek |
| Kolestaz | | - | Seyrek |
| Karaciğer yetmezliği | | - | Çok seyrek |
| Sarılık | | Çok seyrek | - |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Quincke ödemi | Çok seyrek | Çok seyrek |
| | Eritema multiforme | Çok seyrek | |
| | Alopesi | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Purpura | Yaygın olmayan | - |
| | Deri rengi değişikliği | Yaygın olmayan | - |
| | Terlemede artış | Yaygın olmayan | - |
| | Kaşıntı | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Döküntü | Yaygın olmayan | - |
| | Büllöz dermatozlar (Eritema multiforme dahil) | Çok seyrek | Seyrek |
| | Stevens-Johnson sendromu | Çok seyrek | Seyrek |
| | Toksik epidermal nekroliz | Bilinmiyor | Seyrek |
| | Makulopapüler döküntü | Yaygın olmayan | - |
| | Anjiyoödem | Çok seyrek | Seyrek |
| | Eksantem | Yaygın olmayan | - |
| | Eksfoliatif dermatit | Çok seyrek | - |

| | | | |
|---|---|--|-----------------------------|
| | Ürtiker | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Işığa karşı duyarlılık | Çok seyrek | - |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | Artralji, Miyalji (Bkz. Bölüm 4.4) | Yaygın olmayan | Yaygın |
| | Kas krampları, kas spazmları | Yaygın | Yaygın |
| | Sırt ağrısı | Yaygın olmayan | Yaygın |
| | Miyozit (Bkz. Bölüm 4.4) | - | Seyrek |
| | Rabdomiyoliz, Miyopati (Bkz. Bölüm 4.4) | - | Seyrek |
| | Tendinopati, seyrek olgularda tendon yırtılması | - | Seyrek |
| | Artroz | Yaygın olmayan | - |
| | Ekstremitelerde ağrı | - | Yaygın |
| | Boyun ağrısı | - | Yaygın olmayan |
| | Kas güçsüzlüğü | - | Yaygın olmayan |
| | Eklem şişmesi (ayak bileği dahil) | Yaygın | Yaygın |
| | İmmün aracılı nekrotizan miyopati | - | Bilinmiyor (Bkz. Bölüm 4.4) |
| | Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Miksiyon bozuklukları, noktüri, idrar sıklığında artış | Yaygın olmayan |
| Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar | İmpotans | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Jinekomasti | Yaygın olmayan | Çok seyrek |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Ödem | Çok yaygın | Yaygın olmayan |
| | Periferik ödem | - | Yaygın olmayan |
| | Yorgunluk | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Göğüs ağrısı | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Asteni | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Ağrı | Yaygın olmayan | - |
| | Kırıklık | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Sıcak basması | Yaygın olmayan | - |
| | Kasılma | Yaygın olmayan | - |
| | Ateş | - | Yaygın olmayan |
| | Rigor | Yaygın olmayan | - |

| | | | |
|--------------|--|------------|----------------|
| Araştırmalar | Karaciğer enzimleri ALT, AST düzeylerinde artış (çoğunlukla kolestazla uyumlu) | Çok seyrek | Yaygın |
| | CK düzeylerinde artış (Bkz. Bölüm 4.4) | - | Yaygın |
| | İdrarda pozitif beyaz kan hücreleri | - | Yaygın olmayan |

*Bazı statinlerin kullanımında diabetes mellitus raporlanmıştır: sıklık risk faktörlerinin olup olmadığına bağlıdır (açlık kan şekeri $\geq 5,6$ mg/dL, vücut kitle indeksi $> 30\text{kg/m}^2$, trigliserid artışı, hipertansiyon öyküsü)

ATODİP'in amlodipin bileşeni:

Amlodipin A.B.D ve diğer ülkelerdeki klinik çalışmalarda 11.000'den fazla hastada güvenlik açısından değerlendirilmiştir. Genel olarak, günde 10 mg'a kadar olan dozlarda amlodipin tedavisi iyi tolere edilmiştir. Amlodipin ile tedavi sırasında raporlanan yan etkilerin çoğu hafif ila orta şiddettedir. Direkt olarak 10 mg'a kadar amlodipini (N=1730) plasebo (N=1250) ile karşılaştıran klinik çalışmalarda hastaların sadece % 1,5'inde yan etkilere bağlı olarak amlodipin ile tedaviye devam edilmemesi istenmiştir ve bu oran plasebo ile gözlenenenden (yaklaşık % 1) belirgin olarak farklı değildir. Plasebodan daha sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı ve ödem olmuştur.

Aşağıdaki olaylar kontrollü çalışmalarda, diğer durumlarda veya pazarlama deneyimlerinde amlodipin ile tedavi edilen hastaların $\leq 0,1$ 'inde gözlenmiştir: Kalp yetmezliği, atım düzensizliği, ekstrasistol, ciltte renk bozukluğu, cilt kuruluğu, ürtiker, dermatit, kas güçsüzlüğü, seğirme, ataksi, hipertoni, migren, soğuk ve nemli cilt, dizüri, ajitasyon, amnezi, poliüri, parosmi, iştah artması, öksürük, nezle, tat bozuklukları, akomodasyon bozukluğu.

ATODİP'in atorvastatin bileşeni:

Aşağıdaki yan etkiler; ürün bilgilerinin diğer bölümlerinde detaylı olarak anlatılmıştır:

Rabdomiyoliz ve miyopati: Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - İskelet kasına etkileri

Karaciğer enzim anormallikleri: Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Karaciğere etkileri

Atorvastatin genelde iyi tolere edilir. Advers etkiler genelde hafif ve geçici olmuştur, 16.066 hastanın ortalama 53 hafta tedavi edildiği plasebo kontrollü (8.755 atorvastatin'e karşı 7.311 plasebo) klinik çalışma veri tabanında advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranları atorvastatin grubunda % 9,7, plasebo grubunda ise % 9,5 olmuştur.

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda ATODİP doz aşımı ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Amlodipin için insanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimleri kısıtlıdır. Gros doz aşımı, aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemelen refleks taşikardiye neden olabilmektedir. Ölümcül olan şoka kadar gidebilen belirgin ve olasılıkla uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir. Amlodipin doz aşımına bağlı herhangi bir hipotansiyon, kardiyolojik yoğun bakım ünitesinde izlemi gerektirmektedir. Bir vazokonstriktör vasküler tonusu ve kan basıncını restore etmede yararlı olabilmektedir. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlandığından diyalizden yarar görmek olası değildir.

Atorvastatin doz aşımının belirli bir tedavisi bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve destekleyici önlemler gerektiği şekilde alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve serum CK düzeyleri izlenmelidir. Plazma proteinlerine bağlanan yüksek miktarda ilaç nedeniyle, hemodiyaliz atorvastatin klerensini önemli derecede iyileştirmesi beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HMG CoA redüktaz inhibitörü ve dihidropiridin türevi kalsiyum antagonist kombinasyonu (atorvastatin ve amlodipin).

ATC kodu: C10BX03

ATODİP ikili etki mekanizmasına sahiptir; amlodipinin (dihidropiridin türevi) kalsiyum antagonistik etkisi ve atorvastatinin HMG-CoA redüktaz inhibisyonu etkisi birliktedir. ATODİP'in amlodipin bileşeni, kalsiyum iyonlarının vasküler düz kasa ve kalp kasına transmembranal girişini inhibe etmektedir. ATODİP'in atorvastatin bileşeni, 3-hidroksi-3- metilglutaril-koenzim A'yı kolesterol de dahil olmak üzere sterollerin prekürsörü olan mevalonata dönüştüren bir enzim olan HMG-CoA redüktazın selektif, kompetitif bir inhibitörüdür. Bu reaksiyon hız sınırlayıcı bir basamaktır.

Tek başına amlodipinle kıyaslandığında, ATODİP ile amlodipinin sistolik kan basıncı üzerindeki etkisinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Aynı şekilde tek başına atorvastatine kıyasla, ATODİP ile atorvastatinin LDL-K üzerindeki etkisinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuç Çalışması (ASCOT), toplam 19.257 hastada (kan basıncını düşürme kolu - ASCOT-BPLA) iki antihipertansif tedaviyi ve yanı sıra 10.305 hastada 10 mg atorvastatin ilavesinin plaseboya kıyasla (lipit düşürme kolu - ASCOT-LLA) ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olaylar üzerine karşılaştıran randomize 2x2 faktöriyel bir çalışma tasarımıdır.

Ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olaylar üzerine atorvastatinin etkisi, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmemiş veya angina tedavisi görmemiş ve TC seviyesi $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) olan 40-79 yaş aralığındaki 10.305 hipertansif hastada randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada (ASCOT-LLA) değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinde önceden tanımlanmış aşağıdaki kardiyovasküler risk faktörlerinden en az 3'ü vardır: erkek cinsiyeti, yaş (≥ 55 yıl), sigara içimi, şeker hastalığı, birinci derece akraba erken KKH öyküsü, TC:HDL ≥ 6 , periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, önceden geçirilmiş serebrovasküler olay, spesifik EKG anormallikleri, proteinüri/albuminüri.

Hastalar, amlodipin (5-10 mg) veya atenolol (50-100 mg) temelli antihipertansif rejimler ile tedavi edilmiştir. Daha ileri kan basıncı (BP) hedeflerine ulaşmak için (diyabetik olmayan hastalar için $<140/90$ mm Hg, diyabetik hastalar için $<130/80$ mm Hg) amlodipin grubuna perindopril (4-8 mg) ve atenolol grubuna bendroflumethiazide potasyum (1,25-2,5 mg) ilave edilebilmiştir. Her iki kolda üçüncü basamak tedavi doksazosin GITS (4-8 mg) şeklindedir. Atorvastatin grubunda 5168 hasta (2584 hasta amlodipin, 2584 hasta atenolol almıştır) ve plasebo grubunda 5137 (2554 hasta amlodipin ve 2583 hasta atenolol almıştır) hasta vardır.

Amlodipin ile atorvastatin kombinasyonu, ölümcül KKH ve ölümcül olmayan Mİ'nün birleşik primer son noktasında aşağıdaki oranlarda belirgin bir risk azalmasına neden olmuştur:

- Amlodipin + plaseboya kıyasla %53 (%95 güven aralığı %31 ila %68, $p < 0,0001$),
- Atenolol + atorvastatine kıyasla %39 (%95 güven aralığı %8 ila %59, $p < 0,016$)

Kan basıncı her iki tedavi rejiminde anlamlı bir şekilde azalmış ve atenolol temelli rejim artı atorvastatine göre amlodipin temelli rejim artı atorvastatin ile anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştür (sırasıyla -24,7/-13,6 mmHg karşısında -26,5/-15,6 mmHg). İki grup arasındaki farklardaki p değerleri 0,0036 (SBP için) ve $< 0,0001$ (DBP için) olmuştur.

Kalp Krizinin Önlenmesi için Antihipertansif ve Lipit Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT)

Hafif ila orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak amlodipinin ya

da lisinoprilin etkilerini klortalidon ile karşılaştırmak için Kalp Krizinin Önlenmesi için Antihipertansif ve Lipit Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT) isimli randomize çift kör bir çalışma yapılmıştır.

55 yaş ve üstü toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda, şunlar dahil olmak üzere en az bir ek KKH risk faktörü bulunmaktadır: daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü ya da inme (çalışmaya kaydedilmeden > 6 ay önce) ya da belgelenmiş başka bir aterosklerotik CVD (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C < 35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram ya da ekokardiyografi ile teşhis edilmiş sol ventriküler hipertrofi (%20,9), halen sigara kullanıyor olmak (%21,9).

Birincil sonlanım noktası, fatal KKH ya da nonfatal miyokard infarktüsünün kompoziti olarak belirlenmiştir. Amlodipin grubundaki hastaların %11,3'ü birincil sonlanım noktasına ulaşmış, klortalidon grubundaki hastalarda ise bu oran %11,5 olmuştur (RR 0,98, %95 GA [0,90-1,07] p=0,65).

İkincil sonlanım noktaları arasında aşağıdakiler yer almıştır:

- Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları klortalidon grubunda %17,3, amlodipin grubunda ise %16,8 olarak bulunmuştur (klortalidona karşı amlodipin RR 0,96, %95 GA [0,89-1,02] p=0,20)
- Kalp yetmezliği insidansı (kompozit kombine kardiyovasküler sonlanım noktasının bileşeni) amlodipin grubunda klortalidon grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%10,2 ve %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001).

Çalışma, birincil sonlanım noktası açısından hiçbir ilacın üstünlüğünü göstermemiştir, bulguların a posteriori analizi, amlodipinin birincil sonlanım noktasını (fatal KKH bağlı mortaliteyi klortalidondakine benzer derecede azalttığını göstermiştir).

İnmenin Kolesterol Düzeylerinde Agresif Azalma ile Önlenmesi (SPARCL) çalışmasında, günde 80 mg atorvastatinin ya da plasebonun inme üzerindeki etkisi, son 6 ay içinde inme ya da geçici iskemik atak (TİA) geçirmiş olan ve koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü olmayan 4731 hastada değerlendirilmiştir. %60'ı erkek olan hastalar 21-92 yaş arasındadır (ortalama yaş 63) ve başlangıçtaki ortalama LDL düzeyleri 133 mg/dL'dir (3,4 mmol/L). Atorvastatin ile tedavi sırasında ortalama LDL-K düzeyi 73 mg/dL (1,9 mmol/L), plasebo ile tedavi sırasında ise 129 mg/dL (3,3 mmol/L) olarak bulunmuştur. Medyan takip süresi 4,9 yıldır.

Atorvastatin 80 mg, birincil sonlanım noktası (fatal ya da nonfatal inme) ile ilgili riski plaseboya kıyasla %15 azaltmıştır (HR 0,85; %95 GA, 0,72-1; p=0,05 ya da 0,84; %95 GA, 0,71-0,99; p=0,03 (başlangıç faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra)). Tüm nedenlere bağlı mortalite atorvastatin için %9,1 (216/2365), plasebo için ise %8,9 (211/2366) olarak bulunmuştur.

Bir post-hoc analizde, atorvastatin 80 mg plaseboya kıyasla iskemik inme insidansını azaltmış (218/2365, %9,2 ve 274/2366, %11,6, p=0,01) ve hemorajik inme insidansını artırmıştır (55/2365, %2,3 ve 33/2366, %1,4, p=0,02).

- Hemorajik inme riskinin, çalışmaya girmeden önce hemorajik inme geçirmiş olan hastalarda artmış olduğu saptanmıştır (atorvastatin için 7/45 ve plasebo için 2/48; HR 4,06; %95 GAI, 0,84-19,57) ve iskemik inme riski gruplar arasında benzer bulunmuştur (atorvastatin için 3/45 ve plasebo için 2/48; HR 1,64; %95 GA, 0,27-9,82).
- Hemorajik inme riskinin, çalışmaya girmeden önce laküner infarkt geçirmiş olan hastalarda artmış olduğu saptanmıştır (atorvastatin için 20/708 ve plasebo için 4/701; HR 4,99; %95 GA, 1,71-14,61), ama bu hastalarda iskemik inme riskinin de azalmış olduğu görülmüştür (atorvastatin için 79/708 ve plasebo için 102/701; HR 0,76; %95 GA, 0,57-1,02). Daha önce laküner infarkt geçirmiş ve 80 mg/gün atorvastatin alan hastalarda inme için net riskin artmış olması olasıdır.

Daha önce hemorajik inme geçirmiş hasta alt grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite, atorvastatin için %15,6 (7/45), plasebo için ise %10,4 (5/48) olarak bulunmuştur. Daha önce laküner infarkt geçirmiş hasta alt grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite, atorvastatin için %10,9 (77/708), plasebo için ise %9,1 (64/701) olarak bulunmuştur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ATODİP verileri

Oral uygulama sonrasında, iki belirgin pik plazma konsantrasyonu gözlenmiştir: Birincisi, atorvastatine bağlı olarak uygulamadan sonra 1-2 saat içinde, ikincisi amlodipine bağlı olarak uygulamadan sonra 6-12 saat içinde gözlenmektedir. ATODİP'teki amlodipin ve atorvastatin emiliminin hızı ve derecesi (biyoyararlanım), amlodipin ve atorvastatin tabletlerinin birlikte uygulanmasından elde edilen amlodipin ve atorvastatin biyoyararlanımından anlamlı bir fark göstermemektedir.

ATODİP'in bileşiminde bulunan amlodipinin biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez. Besinlerin, ATODİP bileşimindeki atorvastatinin emilim hızını ve miktarını, C_{maks} ve EAA (eğri altında kalan alan) yoluyla değerlendirildiğinde, sırasıyla yaklaşık %32 ve %11 oranlarında azaltmasına karşın atorvastatinle tok durumda, plazma konsantrasyonlarında benzer azalmalar LDL-K etkisinde bir azalma olmaksızın gözlenmiştir (aşağıya bakınız).

Amlodipin verileri

Emilim:

Tek başına amlodipinin terapötik dozlarının oral olarak uygulanmasının ardından emilimle, doz

sonrası 6-12 saatler arasında pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Kararlı durum plazma düzeylerine, ardışık doz uygulamasıyla 7-8 gün sonra ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım % 64-80 arasında hesaplanmıştır. Gıda ile alınması, amlodipinin biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dir. Amlodipinle yapılan *in vitro* çalışmalar, hipertansif hastalarda dolaşımdaki ilacın yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir. Kararlı durum plazma düzeylerine, ardışık doz uygulamasıyla 7 ila 8 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Amlodipin, karaciğerde metabolize edilerek büyük oranda (yaklaşık %90) inaktif metabolitlere dönüştürülür.

Eliminasyon:

Amlodipinin plazmadan eliminasyonu bifaziktir, terminal eliminasyon yarılanma ömrü 30-50 saattir. Amlodipin ana bileşiğinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Atorvastatin verileri

Emilim:

Hızlı şekilde absorbe edilen atorvastatinin maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saat içinde oluşur. Emilim miktarı, atorvastatin dozuna orantılı şekilde artar. Atorvastatinin (ana ilaç) mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %12'dir ve HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitesi yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlanım, gastrointestinal mukozadaki pre-sistemik klerense ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlanır. C_{maks} ve EAA ile değerlendirildiğinde, gıdalar ilaç emiliminin hızını yaklaşık %25 ve miktarını %9 oranında azaltsa da, atorvastatinin yemeklerle birlikte veya ayrı verilmesi durumunda LDL-K azalması benzerdir. Plazma atorvastatin konsantrasyonları, sabah kullanıma göre ilacın akşam kullanılması durumunda daha düşüktür (C_{maks} ve EAA için yaklaşık %30). Bununla birlikte, LDL-K azalması ilacın alınma zamanına bağlı olmaksızın aynıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 litredir. Atorvastatin plazma proteinlerine \geq %95 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Atorvastatin karaciğerde büyük oranda orto- ve parahidroksilli türevlere ve çeşitli beta-oksidasyon ürünlerine metabolize olur. HMG-CoA redüktazın orto- ve parahidroksile metabolitlerle *in vitro* inhibisyonu, atorvastatininkine eşdeğerdir. HMG-CoA redüktaz için dolaşımdaki inhibitör aktivitenin yaklaşık %70'i aktif metabolitlere bağlıdır.

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klerensi, EAA ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde, azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarılanma ömründeki artışlar, çalışılan hasta yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Atorvastatinin plazma konsantrasyonları, genç yetişkinlere göre sağlıklı yaşlılarda (≥ 65 yaş) daha yüksektir (C_{maks} için yaklaşık %40 ve EAA için %30). Klinik veriler, genç yetişkinlere göre yaşlı popülasyonda atorvastatinin herhangi bir dozunun daha yüksek düzeyde LDL düşürücü etkisi olduğunu öne sürmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet:

Kadınlarda atorvastatin konsantrasyonları, erkeklere göre farklıdır (C_{maks} için yaklaşık %20 daha yüksek ve EAA için yaklaşık %10 daha düşük). Bu farklar klinik açıdan önemli değildir ve kadınlar ile erkekler arasında anti-lipit etkilerinde klinik olarak önemli farklara neden olmaz.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Amlodipinin farmakokinetik özellikleri, böbrek yetmezliğinden önemli oranda etkilenmez. Amlodipin diyalize edilemez. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalar amlodipini normal başlangıç dozunda kullanabilir.

Atorvastatin ile yapılan çalışmalarda böbrek hastalığı, atorvastatinin plazma konsantrasyonları veya LDL-K düşürücü aktivitesi üzerinde etki göstermemiştir; bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan hastalarda atorvastatin dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klerensi azalmıştır ve bunun sonucunda EAA'da yaklaşık %40-60 artış olmaktadır. Atorvastatine terapötik yanıt, orta ila şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda etkilenmez ancak ilaca maruz kalma düzeyi büyük oranda artar.

Atorvastatinin plazma konsantrasyonları, kronik alkolik karaciğer hastalığı (Childs-Pugh B) olan hastalarda belirgin şekilde (C_{maks} 'ta yaklaşık 16 kat ve EAA'da 11 kat) artmıştır.

SLCO1B1 polimorfizmi:

Atorvastatin dahil olmak üzere tüm HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin hepatik alımında OATP1B1 transporteri rol oynamaktadır. SLCO1B1 polimorfizmi olan hastalarda atorvastatine artmış maruziyet riski söz konusudur; bu da artmış rabdomiyoliz riskine yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4). OATP1B1'i kodlayan gende (SLCO1B1 c.521CC) polimorfizm, atorvastatine maruziyetin (AUC) bu genotip varyantının (c.521TT) bulunmadığı bireylere kıyasla 2,4 kat artmasıyla ilişkilidir. Bu hastalarda atorvastatinin hepatik alımında genetik bozulma da olasıdır. Etkililik açısından olası sonuçlar bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amlodipin ile atorvastatinin sabit kombinasyonu ile klinik öncesi çalışma yapılmamıştır. Amlodipine ilişkin klinik öncesi veriler güvenlilik, farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksikite veya karsinojenik potansiyel konusunda geleneksel çalışmalar temelinde, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Amlodipinle yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, sıçanlarda doğurma süresinde artış olduğu ve perinatal mortalitenin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Atorvastatin, sıçanlarda genotoksik (*in vitro* ve *in vivo*) ya da karsinojenik bulunmamıştır. Farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada; erkeklerde hepatoselüler adenom ve dişilerde hepatoselüler karsinom insidansları, EAA₍₀₋₂₄₎ temelinde sistemik maruziyetin insanlardaki en yüksek dozdan 6-11 kat daha yüksek olduğu maksimum dozda artmıştır. Hayvan çalışmalarında, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin embriyo ve fetüs gelişimini etkileyebildiği yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Anne hayvanlara 20 mg/kg/gün'den yüksek dozlarda (klinik sistemik maruziyet) atorvastatin uygulanması sırasında sıçan yavrusunun gelişimi gecikmiş ve post-natal sağkalım azalmıştır. Sıçan sütünde atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin konsantrasyonu, anne hayvanın plazmasındaki neredeyse eşit olmuştur. Atorvastatin, 175 ve 225 mg/kg/gün dozlarına kadar, sırasıyla erkek veya dişi fertilitelerini etkilememiştir ve teratojenik etki göstermemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında, mg/kg bazında insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun yaklaşık 50 katında doğum tarihinde gecikme, doğum süresinde uzama ve yavruların sağkalımında azalma saptanmıştır.

Fertilitede bozulma

10 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (mg/m² bazında insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun 8 katı) amlodipin uygulanan sıçanlarda (erkeklerde 64 gün ve dişilerde 14 gün (çiftleşmeden önce)) fertilitede herhangi bir etki olmamıştır. Erkek sıçanlara mg/kg bazında insan dozu ile

karşılaştırılabilir bir dozda 30 gün boyunca amlodipin besilat uygulanan diğer bir sıçan çalışmasında, plazma follikül stimulan hormon ve testosteron düzeylerinin düştüğü ve sperm dansitesinde ve matür spermatid ve Sertoli hücrelerinin sayısında azalma olduğu saptanmıştır.

Karsinogenez, mutajenez

Diyetteki amlodipin ile iki yıl boyunca 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg/günlük dozaj seviyelerini sağlamak için hesaplanan konsantrasyonlarda tedavi edilen sıçanlar ve fareler karsinogenisite bulgusu göstermemiştir. En yüksek doz (farelerde benzer şekilde ve sıçanlarda mg/m² bazında önerilen maksimum 10 mg'lık klinik dozun iki katı*), sıçanlar için değil ancak fareler için maksimum tolere edilen doza yakındır.

Mutajenisite çalışmaları, gen veya kromozom seviyelerinde ilaçla ilgili herhangi bir etki göstermemiştir.

* 50 kg'lık hasta ağırlığına dayanarak

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat DC (inek sütü kaynaklı)

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry II 85G34785 Pink*

* içeriği;

Lesitin (soya) (E322)

Makrogol/PEG 3350

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E 172)

Polivinil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

ATODİP, 30 ve 90 film kaplı tablet içeren, Alü/Alü blister ambalajlarda, 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 Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne 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)

250/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ