

# AVİTOREL® 10 mg Film Tablet

**FORMÜL:** Bir film tablet 10mg. Atorvastatin'e eşdeğer atorvastatin kalsiyum trihidrat, boyar madde olarak Titandioksit içerir.

## FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:

### Farmakodinamik Özellikler:

Atorvastatin, kolesterolde dahil olmak üzere, sterollerin bir prekursoru olan mevalonate dönüşmesinden sorumlu hız sınırlayıcı enzim olan 3 hidroksi – 3 metil – glutiril – koenzim A (HMG-KoA) redüktaz'ın inhibitörüdür. Mevalonat miktarını düşürür, buna bağlı olarak hepatik hücrelerdeki kolesterol seviyesi düşer. Karaciğerdeki trigliseritler ve kolesterol çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile birleşir ve dokulara dağılmak üzere plazmaya salınır. VLDL'den düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşur ve LDL reseptörleri üzerinden katabolize olur. Atorvastatin HMG-KoA redüktazı inhibe ederek kolesterol ve lipoprotein düzeyini düşürür. Karaciğerdeki kolesterol sentezini azaltırken, buna bağlı olarak, katabolizması için LDL reseptörü sayısını artırır. Atorvastatin LDL üretimini ve LDL partiküllerinin sayısını azaltırken, dolaşan LDL partiküllerinin kalitesinde yararlı bir değişime neden olur. Aynı zamanda LDL reseptör aktivitesinde devamlı büyük bir artışa neden olur. Atorvastatin lipid azaltıcı tedavilerde yanıt vermeyen homozigot familial hiperkolesterolemili hastalarda LDL-K'yi düşürmede etkilidir.

Atorvastatinin metabolitleri de farmakolojik olarak atorvastatin kadar etkilidir. Atorvastatin dozu, hastanın durumuna göre terapötik cevaplar vereceğinden, bu doz ulaşılan hedefe göre takip edilerek ayarlanır. (Bkz. Kullanım Şekli ve Dozu)

### Farmakokinetik Özellikleri Ve Metabolizması:

**Emilim:** Atorvastatin oral uygulamadan sonra hızla absorbe olur. Maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Emilim derecesi atorvastatinin alınan dozuyla aynı orandadır. Mutlak biyoyararlanımı %12'dir ve HMC-KoA redüktaz inhibitor aktivitesinin sistemik yararlanımı yaklaşık %30'dur.

Gastrointestinal mukozada presistemik klerensi ve/veya hepatik ilk geçiş metabolizması, düşük sistemik biyoyararlanıma neden olur. Bununla beraber yiyecekler absorpsiyon hızını ve miktarını Cmaks ve EAA yardımıyla hesaplandığında sırasıyla %25 ve %9 azaltır, LDL - K azalışı ise atorvastatinin yiyeceklerle beraber veya yalnız verildiğinde benzer değişim gösterir.

Akşam ilaç alımını takiben plazma atorvastatin konsantrasyonu sabah ile karşılaştırıldığında en düşüktür. Bununla beraber LDL-K düşüşü ilacın alınma zamanına bağlı olmaksızın aynıdır.

**Dağılım:** Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi 381L'dir. %98'i plazma proteinlerine bağlanır.

**Metabolizma:** Atorvastatin, o ve p-hidroksilat türevleri ile değişik  $\beta$  -oksidasyon ürünlerine metabolize olur. İnvitro çalışmalar atorvastatinin metabolize olmasında sitokrom P450 3A4'ün etkin olduğunu göstermiştir. İnvitro çalışmalarda HMC-KoA Redüktazın, atorvastatinin aktif metobolitleri, o ve p-hidroksilat yoluyla inhibisyonunun, atorvastatininkine denk olduğu gösterilmiştir. HMC-KoA redüktaz için dolaşımdaki inhibitor aktivitesinin %70'i metabolitlerden kaynaklanır.

**Atılım:** Atorvastatin ve metabolitleri öncelikle, safrada, hepatik veya ekstra hepatik metabolizmayı takip ederek elimine edilir. Bununla birlikte ilacın anlamlı bir enterohepatik re-sirkulasyona uğradığı görülmemektedir. Atorvastatinin ortalama plazma eliminasyon yarı

ömrü insanda yaklaşık 14 saattir. HMC-KoA redüktaz için, inhibitör aktivitenin yarı ömrü, aktif metabolitleri etkisi nedeniyle 20-30 saattir

### **Özel Popülasyonlar:**

**Geriatrik:** Atorvastatin plazma konsantrasyonu yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha yüksektir. LDL-K azaltma etkileri aynı dozda verildiği zaman benzer olmaktadır.

**Pediyatrik:** Bu popülasyonda yeterli farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

**Cinsiyet:** Kadınlarda Atorvastatin plazma konsantrasyonu erkeklerden farklıdır. ( Cmaks %20 yüksek ve EAA %10 düşük) Bununla beraber LDL-K düşürme etkisi klinik olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

**Böbrek Yetmezliği:** Böbrek yetmezliğinin atorvastatinin plazma konsantrasyonuna veya LDL-K düşürme aktivitesine etkisi yoktur.

**Karaciğer Yetmezliği:** Atorvastatinin plazma konsantrasyonları kronik alkolik karaciğer hastalığı olanlarda, Childs-Pugh A olan hastalarda Cmaks ve EAA 4 kat, Childs-Pugh B olan hastalarda ise Cmaks yaklaşık 16 kat EAA ise 11 kat artmıştır.

### **ENDİKASYONLARI:**

AVİTOREL diyete ve diğer non farmakolojik yöntemlere yanıtın yetersiz olduğu durumlarda, primer hiper kolesterolemi, kombine hiperlipidemi ile heterozigot, homozigot familial hiperkolesterolimli hastalarda, diyete yardımcı olmak üzere, yüksek total kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B(apo- B) ve trigliseritleri düşürmek üzere endikedir.

### **KONTRENDİKASYONLARI:**

AVİTOREL ilacın içindeki herhangi bir maddeye alerjisi olan, aktif karaciğer hastalığı olan veya açıklanamayan nedenlerle serum transaminaz düzeyleri sürekli olarak normalin üst değerinin üç katından yüksek olan hastalarda, hamilelik döneminde, süt verirken ve uygun kontraseptif yöntemleri uygulamayıp çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

### **UYARILAR / ÖNLEMLER:**

#### **Karaciğere Etkileri:**

Atorvastatin fazla miktarda alkol kullanan ve karaciğer hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Atorvastatinle tedaviye başlamadan önce ve 12 haftalık tedavi süresinden sonra karaciğer fonksiyon testlerinin yapıp, her 6 ayda bir tekrarlanması gerekir. Karaciğer harabiyetini düşündüren belirtiler gelişen hastalarda da karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Transaminaz seviyeleri yükselen hastalar, anormallik düzelinceye kadar takip edilmelidir. ALT veya AST'de üst sınırın 3 katından fazla artışın sürmesi halinde de ilacın azaltılması veya kesilmesi uygundur.

**İskelet Kasına Etkileri:** Atorvastatin olan hastalarda komplike olmayan miyalji bildirilmiştir. Yüksek kreatinin fosfokinaz (CPK) seviyelerinin ortaya çıkması halinde veya miyopatiden şüphelenilmesi durumunda atorvastatin kesilmelidir. Miyopatiyi düşündüren septomları gelişen hastaların CPK düzeyleri ölçülmelidir. CPK'da anlamlı artışların sürmesi halinde doz azaltılmalı veya atorvastatin kesilmelidir. Bu gruptaki diğer ilaçlarda olduğu gibi seyrek olarak rbdomyoliz ile birlikte akut böbrek yetmezliği ve miyoglobulinuriye yol açtığı bildirilmiştir,

### **GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIMI (KATEGORİ X):**

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kolesterol ve kolesterolden türeyen diğer biyo aktif maddelerin sentezini azalttığından, gebelikte uygulandığında bunların eksikliğini fetus üzerinde gelişme geriliğine neden olabileceğinden, hamilelikte veya emzirme döneminde

kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar bu konuda bilgilendirilmeli ve tedaviye karar verilirse gebeliği önleyici uygun bir yöntemle korunmalıdır.

### **ARAÇ VE MAKİNA KULLANMA ETKİLERİ:**

Atorvastatin alan hastaların makine kullanma yeteneğinde herhangi bir azalmayı düşündürecek bir yan etkiye rastlanmamıştır.

### **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:**

Atorvastatin çok iyi tolere edilir. Advers reaksiyonlar hafif ve geçicidir. Hastaların çok azında yan etkiler nedeniyle klinik çalışma durdurulmuştur. Klinik çalışmalarda en sık gözlenen advers etki konstipasyon, gaz, dispepsi ve abdominal ağrıdır.

Klinik araştırmalarda gözlenen advers olaylar:

Atorvastatinin placebo kontrollü klinik çalışmalarında hastalarda  $\geq$  %2 sıklıkta gözlenen ve atorvastatin ile nedensel bir ilişki değerlendirilmesi yapılmamış advers olaylar aşağıdaki gibidir;  
*Tüm vücut* : Enfeksiyon, baş ağrısı, kazara yaralanma, soğuk algınlığı, abdominal ağrı, sırt ağrısı, alerjik reaksiyon, asteni.

*Sindirim Sistemi*: Konstipasyon , diyare , dispepsi, gaz.

*Solunum Sistemi* : Sinuzit, farenjit

*Deri*: Döküntü

*İskelet Kas Sistemi*: Artralji, miyalji

Aşağıdaki advers olaylar nedensel bir ilişki değerlendirilmesi yapılmaksızın, klinik çalışmalarda atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Hastalarda  $\geq$  %2 sıklıkta gözlenen advers olaylar şunlardır:

Göğüs ağrısı, bulantı, bronşit, rinit, uykusuzluk, sersemlik, artrit, üriner yol enfeksiyonu, periferik ödem.

Aşağıdaki advers olaylar nedensel bir ilişki değerlendirilmesi yapılmaksızın, klinik çalışmalarda atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Hastalarda  $<$  %2 sıklıkta gözlenen advers olaylar şunlardır:

*Tüm vücut*: Yüz ödemi, ateş, boyun sertliği, halsizlik, fotosensitivite reaksiyonu ve yaygın ödem.

*Sindirim Sistemi*: Gastroenterit, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, kolit, kusma, gastrit, ağız kuruluğu, rektal kanama, özefajit, eruktasyon, glossit, ağız ülserleri, anoreksi, iştah artışı, stomatit, safra kesesi ağrısı, chelitis, yutma güçlüğü, duodenal ülser, enterit, melena, diş eti kanaması, mide ülseri, tenesmus, ülseratif stomatit, hepatit, pankreatit, kolestatik sarılık.

*Solunum Sistemi*: Pnömoni, dispne, astım, burun kanaması, bronşit, rinit.

*Sinir Sistemi*: Parestezi, uyuklama/ uyku hali, unutkanlık, anormal rüya görme, libido azalması, duygusal değişkenlik, koordinasyon bozukluğu, periferik nöropati, torticollis, yüz felci, hiperkinezi, depresyon, hiperestezi ve hipertoni.

*İskelet Kas Sistemi*: Bacak krampları, bursit, tenosinovit, kas güçsüzlüğü, tendon kontraktürü, miyozit.

*Deri*: Kaşıntı, kontakt dermatit, alopesi, cilt kuruluğu, terleme, akne, ürtiker, egzema, sebore, deri ülseri.

*Ürogenital sistem*: idrara çıkmada artış, sistit, hematüri, empotans, ağrılı idrar yapma, böbrek taşı oluşumu, noktüri, epididimit, fibrokistik meme, vajinal kanama, albüminüri, memelerde büyüme, metroraji, nefrit, üriner inkontinans, üriner retansiyon, idrara sıkışma hissi, anormal ejakülasyon, uterus kanaması.

*Özel duyu*: Ambilopi, kulak çınlaması, göz kuruluğu, refraksiyon bozukluğu, göz hemoraji, sağırılık, glokom, parosmi, tat alamama, tat almada değişiklik.

*Kardiyovasküler Sistem:* Palpitasyon vasodilatasyon, senkop, migren, postural hipotansiyon, flebit, aritmi, angina pectoris, hipertansiyon.

*Metabolik ve beslenme bozuklukları:* Hiperglisemi, kreatin fosfokinaz artışı, gut, kilo alımı, hipoglisemi.

*Kan ve lenfatik sistem:* Ekimoz, anemi, lenfadenopati, trombositopeni, peteşi.

Atorvastatin tedavisi ile ilgili olarak bildirilmiş olan, yukarıda listelenmemiş ve nedensel bir ilişki değerlendirmesi yapılmamış advers olaylar arasında anafilaksi, anjiyonötik ödem, bülloz döküntüler ( eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere) ve rabdomiyoliz yer almaktadır.

## **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.**

### **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:**

Bir gruptaki ilaçlarla tedavi sırasında; siklosporin, fibrik asit türevleri, eritromisin, azol antifungalleri veya niasin'in birlikte uygulanmasıyla miyopati riski artar. (Bkz. Uyarılar/önlemler: İskelet Kasına Etkileri)

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

**Eritromisin / klaritromisin:** Sitokrom P 450 3A4'ün bilinen inhibitörleri olan Eritromisinin (günde 4kez, 500mg) veya klaritromisinin (günde 2 kez 500mg) atorvastatin ile birlikte uygulanması, yüksek plazma atorvastatin konsantrasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur. (Bkz. Uyarılar/Önlemler-İskelet Kasına Etkileri)

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

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

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

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

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

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

**Amlodipin:** Atorvastatin 80mg ve amlodipinin 10mg beraber uygulanması, kararlı hal durumunda atorvastatinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

**Proteaz İnhibitörleri:** Atorvastatin ve sitokrom P450 3A4'ün bilinen inhibitörleri olan proteaz inhibitörlerinin birlikte kullanılması, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanmıştır.

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

**Terfenadin:** Atorvastatin ve terfenadinin birlikte uygulanması terfenadinin farmokokinetiğini klinik olarak önemli düzeyde etkilemez.

**Greyfurt Suyu:** Atorvastatinin serum konsantrasyonunu artırabilir.

**Standart John's Wort bitkisini içeren ilaçlar:** Atorvastatin düzeyini azaltabilir.

**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.

#### **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:**

Hasta atorvastatin ile tedaviye başlamadan önce standart bir lipid düşürücü diyet uygulanmalı ve atorvastatin ile tedavisi süresinde de bu diyet uygulanmaya devam edilmelidir. Genelde başlangıç dozu günde 1 defa 10mg.'dır. Dozlar 4 hafta aralıklarla, başlangıç LDL-K düzeylerine, amaca ve hastanın yanıtına göre kişisel olarak ayarlanmalıdır. Maksimum doz 80mg.'dır. Dozlar günün herhangi bir saatinde yemekte veya tek başına alınabilir. Primer Hiperkolesterolemi (Heterozigot Familial veya non familial) ve Karma (Miks) Hiperlipidemi (Fredrickson Tip II a ve II b) 10mg. doz ile başlanır. Günlük dozaj 10-80 mg aralığındadır. Günde 1-2 kez alınır. Yiyeceklerde veya yalnız alınabilir. 2 haftalık uygulamada ilaca yanıt belirgin hale gelir. 4 hafta sonunda maksimum etki elde edilir. Tedavide doz ulaşılan hedefe göre takip edilerek ayarlanır. Tedavi başlangıcı ile hedef aşağıdaki tabloya göre seçilir. Uygulamada bu hedefe ulaşılan kadar doz ayarlaması yapılır.

Atorvastatin ile tedavide başlangıçta hastanın durumuna göre amaçlanacak olan durum NCEP kılavuzunda aşağıdaki tablodaki gibi verilmiştir.

**Tedavi amaçlarına ulaşmak için aşağıdaki tedavi kılavuzu kullanılabilir.**

#### **Lipid düzenlenmesi için NCEP Kılavuzu**

Kesin Aterosklerotik bozukluk <sup>a</sup>	Diğer risk faktörleri <sup>b</sup> (iki veya daha fazla)	LDL_K mg/dL (m mol/L)	
		Başlangıç Seviyesi	Minimum Hedef
Hayır	Hayır	≥190 (≥4,9)	< 160 (<4,1)
Hayır	Evet	≥ 160 (≥4,1)	< 130 (< 3,4)
Evet	Evet / Hayır	≥ 130 <sup>c</sup> (≥3,4)	≤ 100 (≤2,6)

a) Kroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı (semptomatik karotid arter hastalığını ve abdominal aort anevrizmasını da içerir)

b) Koroner kalp hastalığı için diğer risk faktörleri şunlardır: yaş (erkek ≥ 45, kadın ≥ 55 veya östrojen replasman tedavisi görmeden erken menapoz ), ailede erken koroner kalp hastalığı hikayesi, halen sigara kullanmak, hipertansiyon; doğrulanmış HDL-K<35mg/dL(< 0,91m mol/L) ve diabet mellitus. Eğer HDL-K ≥60mg/dL (≥1,6m mol/L) ise bir risk faktörü çıkarınız

c) LDL-K seviyeleri 100-129mg/dL olan koroner kalp hastalığı olanlarda, hekim ilaç tedavisine başlayıp başlamayacağına karar vermelidir.

**Homozigot Familial Hiperkolesterolemi Hastalarda Kullanım Şekli ve Dozu:**

**Yetişkinlerde:** Homozigot Familial Hiperkolesterolemili hastalarda doz günlük 10-80mg.'dır. (Hastaların çoğu 80mg.'lık doza %18 - 45 azalmayla cevap vermiştir.)

**Çocuklarda:** Günde 80mg.'a kadar çıkan dozla tedavi için yeterli deneyim ve çalışma yoktur.

**Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda:** Böbrek yetmezliğinin atorvastatinin plazma düzeyine veya Lipit düşürücü işlevine herhangi bir etkisi yoktur.

**Yaşlılarda:** Yaşları 70 veya daha fazla olan yetişkinlerde 80mg.'a kadar dozlarla yeterli tedavi deneyimi mevcut olup etkinliği ve emniyeti genel popülasyonla benzerdir.

**DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:**

Atorvastatinin doz aşımında spesifik bir tedavi yoktur. Semptomatik tedavi yapılmalı genel destekleme önlemleri alınmalıdır. Plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle, hemodiyalizden atorvastatin klerensini anlamlı olarak artırması beklenmez.

Doktorunuza danışmadan kullanmayınız.

**SAKLAMA KOŞULLARI:**

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. 25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ ve AMBALAJ MUHTEVASI:**

Her film tablette 10 mg. atorvastatine eşdeğer atorvastatin kalsiyum içeren, 10 tabletlik blister ambalajda 30 ya da 90 tabletlik kutuda sunulmuştur.

**PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKLİ:**

Avitorel 20 mg 30 ya da 90 Tablet, blister ambalajda

Avitorel 40 mg 30 ya da 90 Tablet, blister ambalajda

**RUHSAT SAHİBİ:**

Münir Şahin İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Yunus Mah. Sanayi Cad. No:22

Kartal/İstanbul

**İMALATÇI:**

Münir Şahin İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yunus Mah. Sanayi Cad. No:22

Kartal/İSTANBUL

**RUHSAT NUMARASI:** 13.02.2009 - 218/11

**PROSPEKTÜS ONAY TARİHİ:** 13.02.2009

**Reçete ile satılır.**