



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА АТОРВАКОР®

Препаратнинг савдо номи: Аторвакор®

Таъсир этувчи модда (ХПН): аторвастатин (atorvastatin)

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: кальций аторвастатинни 10,82 мг ёки 100% модда ҳисобида 21,64 мг сақлайди (бу аторвастатинга 10 мг ёки 20 мг эквивалент);

ёрдамчи моддалар: кальций карбонат, лактоза, моногидрати, микрокристалл целлюлоза, натрий кросскармелоза, полисорбат 80, гидроксипропилцеллюлоза, магний стеарати, Opadry II 85F18422 white (поливинил спирт, полиэтиленгликоль, тальк, титан диоксиди (E 171)).

Таърифи: думалоқ шаклли, юзаси икки томонлама қавариқ бўлган, оқ рангли ёки деярли оқ рангли таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Юрак-қон томир тизими. Гиполипидемик воситалар. ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари. Аторвастатин.

АТХ коди: C10AA05

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Аторвакор® синтетик гиполипидемик дори воситасидир. Аторвастатин 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) ингибитори ҳисобланади. Бу фермент ГМГ-КоА нинг холестерин биосинтезининг бошланғич ва чегараловчи босқичи - мевалонатга айланишини катализация қилади.

Аторвакор® ГМГ-КоА-редуктаза ферментининг селектив рақобатли ингибитори бўлиб, у 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А нинг мевалонатга, стеролларнинг, шу жумладан холестериннинг ўтмишдоши моддага айланиш тезлигига боғлиқ.

Хайвонлардаги экспериментал моделларда аторвастатин жигарда ГМГ-КоА-редуктаза ва холестерин синтезини ингибиция қилиш орқали қон плазмасида холестерин ва липопротеинлар миқдорини пасайтиради ва хужайра юзасида паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) сўрилиши ва катаболизмини кучайтириш учун жигар рецепторлари сонини оширади; аторвастатин, шунингдек, ПЗЛП ишлаб чиқарилишини ва ушбу заррачалар миқдорини камайтиради.

Аторвастатин, унинг баъзи метаболитлари каби, одамда фармакологик фаол ҳисобланади. Аторвастатиннинг асосий таъсир жойи жигар бўлиб, у холестерин синтези ва ПЗЛП клиренсида асосий роль ўйнайди. Дори воситасининг дозаси, дори воситасининг тизимли концентрациясидан фарқли ўлароқ, ХС-ПЗЛП даражасининг пасайиши билан яхшироқ боғлиқ. Дори воситасининг индивидуал дозасини терапевтик жавобга қараб танлаш керак ("Қўллаш усули ва дозалари" га қаранг).

Фармакокинетикаси

Сўрилиши. Аторвастатин перорал қабул қилингандан сўнг тез сўрилади. Қон плазмасида максимал концентрацияга (C_{max}) 1-2 соат ичида эришилади. Сўрилиш даражаси дозага мутаносиб равишда ортади. Аторвастатиннинг (бошланғич дори воситаси) мутлак биокираолиши тахминан 14%, ГМГ-КоА-редуктазага нисбатан ингибиция қилувчи фаолликнинг тизимли биокираолиши тахминан 30% ни ташкил этади. Дори воситасининг паст тизимли мавжудлиги меъда-ичак йуллари шиллиқ қаватидаги тизим олди клиренс

ва/ёки жигарда тизим олди биотрансформацияси билан боғлиқ. Озиқ-овқат дори воситасининг сўрилиш тезлиги ва даражасини тахминан 25% ва 9% га камайтирса-да, $C_{\max}$ ва AUC ("концентрация-вакти" эгри чизиги майдони остида) кўрсаткичларидан келиб чиққан ҳолда, аторвастатин овқат билан ёки алоҳида қабул қилинишидан қатъий назар, ХС-ПЗЛП даражасининг пасайиши ўхшашдир. Аторвастатин кечкурун қўлланилганда унинг қон плазмасидаги концентрацияси эрталаб қабул қилинганга нисбатан паст бўлди (тахминан $C_{\max}$ ва AUC учун 30% га). Бироқ, ХС-ПЗЛП даражасининг пасайиши препаратни қабул қилиш вақтидан қатъий назар бир хил бўлади ("Қўллаш усули ва дозаси"га қаранг).

Тақсимланиши. Аторвастатиннинг ўртача тақсимланиш ҳажми тахминан 381 литрни ташкил қилади. Дори воситасининг 98% дан ортиғи қон плазмаси оксиллари билан боғланади. Қон/плазма концентрация нисбатининг 0,25 атрофида бўлиши дори воситасининг эритроцитларга яхши ўтмаслигини кўрсатади. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар маълумотларига асосланиб, аторвастатин инсон кўкрак сутига кира олади деб ҳисобланади ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Метаболизм. Аторвастатин орто- ва парагидроксилланган ҳосилаларгача ва турли бета-оксидланиш маҳсулотларигача жадал метаболизмга учрайди. *In vitro* шароитидаги тадқиқотларида ГМГ-КоА-редуктазининг орто- ва парагидроксилланган метаболитлар билан ингибиция қилиниши аторвастатин билан ингибиция қилинишига тенг. ГМГ-КоА-редуктазага нисбатан айланиб юрувчи ингибитор фаоллигининг тахминан 70% фаол метаболитлар билан боғлиқ. *In vitro* шароитидаги тадқиқотлари цитохром Р450 3А4 (СҮР 3А4) билан аторвастатин метаболизмининг муҳимлигини кўрсатади, бу ушбу изоферментнинг таниқли ингибитори эритромицин билан бир вақтда қўлланилгандан сўнг одам қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг ошишига мос келади ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Чиқарилиши. Аторвастатин ва унинг метаболитлари асосан жигар ва/ёки жигардан ташқари метаболизмдан кейин ўт билан чиқарилади, аммо бу дори воситаси, шубҳасиз, ичак-жигар рециркуляциясига учрамайди. Одам қон плазмасидан аторвастатиннинг ўртача ярим чиқарилиш даври тахминан 14 соатни ташкил қилади, аммо фаол метаболитлар таъсири туфайли ГМГ-КоА-редуктазага нисбатан ингибитор фаоллигининг ярим пасайиш даври 20 дан 30 соатгача. Препарат перорал қабул қилингандан кейин сийдик билан 2% дан кам дозада ажралади.

Махсус пациентлар популяциялари

Кекса ёшдаги пациентлар. Аторвастатиннинг қон плазмасидаги концентрацияси (тахминан $C_{\max}$ учун 40% ва AUC учун 30%) соғлом кекса ёшли кўнгиллиларда (65 ёшдан катта) ёш катта пациентларга қараганда юқори. Клиник маълумотлар шуни кўрсатадики, ёш пациентларга нисбатан кекса ёшдаги пациентларда препаратнинг ҳар қандай дозасини қўллашда ПЗЛП нинг кўпроқ пасайиши кузатилган ("Махсус кўрсатмалар"га қаранг).

Болалар. Болаларда аторвастатинни перорал қабул қилишдаги хаёлий клиренс катталардаги клиренсга ўхшаш бўлиб чиқди, чунки тана вазни аторвастатиннинг популяцион фармакокинетик моделида ягона аҳамиятли ковариата бўлиб, маълумотлар гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияли болаларни (10 ёшдан 17 ёшгача, $n=29$) ўз ичига олган очик 8 ҳафталик тадқиқотда аниқланди.

Жинси. Аторвастатиннинг аёллар қон плазмасидаги концентрацияси эркеклар қон плазмасидаги концентрациясидан фарқ қилади ($C_{\max}$ тахминан 20% юқори, AUC эса 10% паст). Бироқ, эркеклар ва аёлларда аторвастатинни қўллашда ХС-ПЗЛП даражасининг пасайишида клиник жиҳатдан сезиларли фарқ йўқ.

Буйрак функциясининг бузилиши. Буйрак касалликлари қон плазмасидаги аторвастатин концентрациясига ёки ХС-ПЗЛП пасайишига таъсир қилмайди, шунинг учун буйрак функцияси бузилган пациентларга препарат дозасини тузатиш киритиш талаб қилинмайди ("Махсус кўрсатмалар" ва "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимларига қаранг).

Гемодиализи. Буйрак касаллигининг терминал боскичи бўлган пациентлар иштирокида тадқиқотлар ўтказилмаган бўлса-да, гемодиализ аторвастатин клиренсини сезиларли даражада оширмайди деб ҳисобланади, чунки у қон плазмаси оқсиллари билан интенсив боғланади.

Жигар етишмовчилиги. Қон плазмасида аторвастатин концентрацияси жигарнинг сурункали алкоголь касаллиги бўлган пациентларда сезиларли даражада ошган. Чайлд-Пью шкаласи бўйича А синф жигар касалликлари бўлган пациентларда $C_{\max}$ ва AUC кўрсаткичлари 4 барабар юқори. Чайлд-Пью шкаласи бўйича В синф жигар касалликлари бўлган пациентларда $C_{\max}$ ва AUC кўрсаткичлари мос равишда тахминан 16 ва 11 марта ошади ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлари" бўлимига қаранг).

Дорилар воситаларининг ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар. Аторвастатин жигар транспортерлари, OATP1B1 ва OATP1B3 транспортерларининг субстрати ҳисобланади. Аторвастатин метаболитлари OATP1B1 субстратлари ҳисобланади. Аторвастатин, шунингдек, аторвастатиннинг ичакдаги сўрилиши ва ўт клиренсини чеклаши мумкин бўлган кўкрак беги ракига резистентлик оқсилнинг (BCRP) эфлюкс транспортери субстрати сифатида ҳам аниқланган.

Жадвал 1

Бир вақтда қўлланиладиган дори воситаларининг аторвастатин фармакокинетикасига таъсири.

Бир вақтда қўлланиладиган дори воситалари ва дозалаш тартиби	Аторвастатин		
	Доза (мг)	AUC ^{&} нисбати	$C_{\max}$ ^{&} нисбати
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/кун, барқарор доза	10 мг дан суткада 1 марта 28 кун давомида	8,69	10,66
#Типранавир 500 мг дан суткада 2 марта/ритонавир 200 мг дан суткада 2 марта, 7 кун	бир марталик доза 10 мг	9,36	8,58
#Глекапревир 400 мг дан суткада 1 марта/пибрентасвир 120 мг дан суткада 1 марта, 7 кун	10 мг дан суткада 1 марта 7 кун давомида	8,28	22,00
#Телапревир 750 мг ҳар 8 соатда, 10 кун	20 мг, бир марталик доза	7,88	10,60
#, ‡Саквинавир 400 мг дан суткада 2 марта/ритонавир 400 мг дан суткада 2 марта, 15 кун	40 мг дан суткада 1 марта 4 кун давомида	3,93	4,31
#Элбасвир 50 мг дан суткада 1 марта/гразопревир 200 мг дан суткада 1 марта, 13 кун	10 мг, бир марталик доза	1,94	4,34
#Симпревир 150 мг дан суткада 1 марта, 10 кун	40 мг, бир марталик доза	2,12	1,70
#Кларитромицин 500 мг дан суткада 2 марта, 9 кун	80 мг дан суткада 1 марта 8 кун давомида	4,54	5,38
#Дарунавир 300 мг дан суткада 2 марта/ритонавир 100 мг дан суткада 2 марта, 9 кун	10 мг дан суткада 1 марта 4 кун давомида	3,45	2,25
#Итраконазол 200 мг дан суткада 1 марта, 4 кун	40 мг, бир марталик доза	3,32	1,20
Летермовир 480 мг дан суткада 1 марта, 10 кун	20 мг, бир марталик доза	3,29	2,17

#Фосампренавир 700 мг дан суткада 2 марта/ритонавир 100 мг дан суткада 2 марта, 14 кун	10 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	2,53	2,84
#Фосампренавир 1400 мг дан суткада 2 марта, 14 кун	10 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	2,30	4,04
#Нелфинавир 1250 мг дан суткада 2 марта, 14 кун	10 мг дан суткада 1 марта 28 кун давомида	1,74	2,22
#Грейпфрут шарбати, 240 мл дан суткада 1 марта*	40 мг дан суткада 1 марта	1,37	1,16
Дилтиазем 240 мг дан суткада 1 марта, 28 кун	40 мг дан суткада 1 марта	1,51	1,00
Эритромицин 500 мг дан суткада 4 марта, 7 кун	10 мг дан суткада 1 марта	1,33	1,38
Амлодипин 10 мг, бир марталик доза	80 мг дан суткада 1 марта	1,18	0,91
Циметидин 300 мг дан суткада 4 марта, 2 ҳафта	10 мг дан суткада 1 марта 2 ҳафта давомида	1,00	0,89
Колестипол 10 мг дан суткада 2 марта, 28 ҳафта	40 мг дан суткада 1 марта 28 ҳафта давомида	қўлланилмайди	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл дан суткада 4 марта, 17 кун	10 мг дан суткасида 1 марта 15 кун давомида	0,66	0,67
Эфавиренз 600 мг суткада 1 марта, 14 кун	10 мг 3 кун давомида	0,59	1,01
#Рифампин 600 мг дан суткада 1 марта, 7 кун (бир вақтнинг ўзида юборилганда)†	40 мг дан суткада 1 марта	1,12	2,90
#Рифампин 600 мг дан суткада 1 марта, 5 кун (алоҳида дозаларда)†	40 мг дан суткада 1 марта	0,20	0,60
#Гемфиброзил 600 мг дан суткада 2 марта, 7 кун	40 мг дан суткада 1 марта	1,35	1,00
#Фенофибрат 160 мг дан суткада 1 марта, 7 кун	40 мг дан суткада 1 марта	1,03	1,02
#Боцепревир 800 мг дан суткада 3 марта, 7 кун	40 мг дан суткада 1 марта	2,32	2,66

& Даволаш усуллари бўйича нисбат (дори воситасини аторвастатин билан бир вақтда қўллаш, аторвастатинни алоҳида қўллашга нисбатан).

#Клиник аҳамияти ҳақида маълумот олиш учун "Дориларнинг ўзаро таъсири" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг.

*Грейпфрут шарбатини ҳаддан ташқари истеъмол қилганда (750 мл - кунига 1,2 литр ёки ундан кўп) AUC (AUC нисбати 2,5 гача) ва ёки C_{max} (C_{max} нисбати 1,71 гача) ошгани ҳақида хабар берилган.

**Доза қўлланилгандан сўнг 8-16 соат ўтгач олинган ягона намунага асосланган нисбат.

†Рифампиннинг икки томонлама ўзаро таъсир механизми туфайли аторвастатинни рифампин билан бир вақтда қўллаш тавсия этилади, чунки рифампиндан кейин аторвастатинни кечиктирилган қўллаш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқлиги кўрсатилган.

‡ Ушбу тадқиқотда саквинавир + ритонавир мажмуасининг дозаси клиник жиҳатдан қўлланиладиган доза ҳисобланмайди. Клиник шароитларда қўлланилганда аторвастатин экспозициясининг ошиши, эҳтимол, ушбу тадқиқотда кузатилганидан юқори бўлади. Шунинг учун препаратни эҳтиёткорлик билан энг паст зарур дозада қўллаш керак.

Жадвал 2.

Аторвастатиннинг бир вақтда қўлланиладиган дори воситаларининг фармакокинетикасига таъсири

Аторвастатин	Бир вақтда қўлланиладиган дори воситаси ва дозалаш тартиби		
	Препарат/доза (мг)	AUC нисбати	C _{max} нисбати
80 мг дан суткада 1 марта 15 кун давомида	Антипирин 600 мг, бир марталик	1,03	0,89
80 мг дан суткада 1 марта 14 кун давомида	#Дигоксин 0,25 мг суткада 1 марта, 20 кун	1,15	1,20
40 мг дан суткада 1 марта 22 кун давомида	Перорал контрацептивлар суткада 1 марта, 2 ой:		
	- норетистерон 1 мг - этинилестрадиол 35 мкг	1,28 1,19	1,23 1,30
10 мг 1 раз в сутки	Типранавир 500 мг дан суткада 2 марта/ритонавир 200 мг дан суткада 2 марта, 7 кун	1,08	0,96
10 мг дан суткада 1 марта 4 кун давомида	Фосампренавир 1400 мг дан суткада 2 марта, 14 кун	0,73	0,82
10 мг дан суткада 1 марта 4 кун давомида	Фосампренавир 700 мг суткада 2 марта/ритонавир 100 мг дан суткада 2 марта, 14 кун	0,99	0,94

Клиник аҳамияти билан танишиш учун "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг.

Қўлланилиши

Катталарда юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш

Клиник жиҳатдан ифодаланган юрак ишемик касаллиги бўлмаган, аммо ёш, чекиш, артериал гипертензия, паст даражадаги зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) ёки оилавий анамнезда эрта юрак ишемик касаллиги каби юрак ишемик касаллиги ривожланишининг бир нечта хавф омиллари бўлган катта ёшли пациентлар учун Аторвакор® қуйидагилар учун кўрсатилган:

- миокард инфаркти хавфини камайтириш;
- инсульт хавфини камайтириш;
- реваскуляризация ва стенокардия муолажаларини ўтказиш хавфини камайтириш.

II тип қандли диабети бўлган ва клиник жиҳатдан ифодаланган юрак ишемик касаллиги бўлмаган, аммо ретинопатия, альбуминурия, чекиш ёки артериал гипертензия каби юрак ишемик касаллиги ривожланишининг бир нечта хавф омиллари бўлган катта ёшли пациентлар учун Аторвакор® қуйидагилар учун кўрсатилган:

- миокард инфаркти хавфини камайтириш;
- инсульт хавфини камайтириш.

Клиник жиҳатдан ифодаланган юрак ишемик касаллиги бўлган катта ёшли пациентлар учун Аторвакор® қуйидагилар учун кўрсатилган:

- ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти хавфини камайтириш;
- ўлимга олиб келмайдиган ва олиб келмайдиган инсульт хавфини камайтириш;

- реваскуляризация муолажаларини ўтказиш хавфини камайтириш;
- димланган юрак етишмовчилиги туфайли касалхонага ётқизиш хавфини камайтириш;
- стенокардия хавфини камайтириш.

Катта ёшли пациентларда гиперлипидемия

- Парҳезга қўшимча сифатида умумий холестерин, ПЗЛП холестерини, аполипопротеин В ва триглицеридларнинг юқори даражасини камайтириш, шунингдек, бирламчи гиперхолестеринемия (гетерозиготали оилавий ва оилавий бўлмаган) ва аралаш дислипидемия (Фредриксон таснифи бўйича IIa ва IIb типлари) бўлган пациентларда ХС-ПЗЛП даражасини ошириш учун.
- Қон зардобиди триглицеридлар миқдори юқори бўлган пациентларни даволаш учун парҳезга қўшимча сифатида (Фредриксон таснифи бўйича IV тип).
- Парҳезга риоя қилиш етарлича самарали бўлмаган ҳолларда бирламчи дисбеталипопротеинемияси (Фредриксон таснифи бўйича III тип) бўлган пациентларни даволаш учун.
- Гомозигот оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда бошқа гиполипидемик даволаш усуллари (масалан, ПЗЛП аферези) қўшимча равишда умумий холестерин ва ХС-ПЗЛП миқдорини камайтириш учун ёки бундай даволаш усуллари мавжуд бўлмаса.

Болаларда

- 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияли болаларда умумий холестерин, ХС-ПЗЛП ва аполипопротеин В миқдорини камайтириш учун парҳезга қўшимча сифатида, агар тегишли парҳез давосидан сўнг таҳлил натижалари қуйидагича бўлса:
 - а) ПЗЛП холестерини ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) бўлса ёки
 - б) ПЗЛП холестерини ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) ва:
 - оилавий анамнезда эрта юрак-қон томир касалликлари бўлса ёки
 - бола ёшидаги пациентда юрак-қон томир касалликлари ривожланишининг икки ёки ундан ортиқ бошқа хавф омилларида қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Гиперлипидемия ва аралаш дислипидемия

Аторвакор® препаратининг тавсия этилган бошланғич дозаси кунига 1 марта 10 ёки 20 мг ни ташкил этади. ХС-ПЗЛП даражасини сезиларли даражада пасайтиришни (45% дан ортиқ) талаб қиладиган пациентлар учун даволаш кунига 1 марта 40 мг дозада бошланиши мумкин. Аторвакор® препаратининг доза диапазони кунига 1 марта 10 дан 80 мг гача оралиқда бўлади. Препаратни бир марталик дозада исталган соатда ва овқатланиш вақтидан қатъий назар қабул қилиш мумкин. Аторвакор® препаратининг бошланғич ва самарасини тутиб турувчи дозалари даволаш мақсади ва жавобга қараб индивидуал танланиши лозим. Даволаш бошлангандан ва/ёки аторвакор® дозаси титрлангандан сўнг, 2 ҳафтадан 4 ҳафтагача бўлган даврда липидлар даражасини таҳлил қилиш ва дозани мос равишда тузатиш киритиш лозим.

Болаларда (10-17 ёш) гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия

Аторвакор® препаратининг тавсия этилган бошланғич дозаси 10 мг/сут; тавсия этилган максимал дозаси - 20 мг/сут (бу гуруҳ пациентларида препаратнинг 20 мг дан юқори дозалари ўрганилмаган). Препарат дозалари даволаш мақсадига мувофиқ индивидуал равишда танланиши керак. Дозани тузатиш киритиш 4 ҳафта ёки ундан кўп интервалда амалга оширилиши керак.

Гомозиготали оилавий гиперхолестеринемия

Гомозиготали оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентлар учун аторвакор® препарати дозаси кунига 10 дан 80 мг гача. Аторвакор® бошқа гиполипидемик даволаш усуллари қўшимча сифатида (масалан, ПЗЛП аферези) ёки агар гиполипидемик даволаш усуллари мавжуд бўлмаса қўлланилиши керак.

Бир вақтнинг ўзида гиполипидемик даволаш

Аторвакор®ни ўт кислоталари секвестрантлари билан бирга қўллаш мумкин. ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (стати́нлар) ва фибратлар мажмуасини, умуман олганда, эҳтиёткорлик билан қўллаш керак ("Махсус кўрсатмалар," "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

Буйрак функцияси бузилган пациентлар учун дозалаш

Буйрак касалликлари Аторвакор® препаратининг плазмадаги концентрациясига ҳам, ХС-ПЗЛП даражасининг пасайишига ҳам таъсир кўрсатмайди, шунинг учун буйрак функцияси бузилган пациентлар учун препарат дозасини тузатиш киритиш талаб этилмайди ("Махсус кўрсатмалар," "Фармакокинетикаси" бўлимларига қаранг).

Циклоспорин, кларитромицин, интраконазол ёки баъзи протеаза ингибиторларини қабул қилувчи пациентлар учун дозалаш

Циклоспорин ёки ОИТВ протеаза ингибиторлари (типранавир + ритонавир) ёки гепатит С вируси протеаза ингибитори глекапревир + пибрентасвир ёки летермовирни циклоспорин билан бир вақтда қабул қилаётган пациентларни аторвакор® билан даволашдан сақланиш керак. Лопинавир + ритонавир қабул қилаётган ОИТВ билан касалланган пациентларга Аторвакор® энг паст зарур дозада қўлланилиши керак. Кларитромицин, итраконазол, элбасвир + гразопревир қабул қилаётган пациентларга ва саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир ёки летермовир мажмуасини қабул қилаётган ОИТВ билан касалланган пациентларга Аторвакор® препаратининг даволовчи дозасини 20 мг доза билан чеклаш лозим, шунингдек, Аторвакор® препаратининг энг кам зарур дозасини қўллашни таъминлаш учун тегишли клиник текширувларни ўтказиш тавсия этилади. ОИТВ протеаза ингибитори нелфинавирни қабул қилаётган пациентлар учун Аторвакор® билан даволашни 40 мг гача бўлган доза билан чеклаш лозим. Аторвастатин бошқа протеаза ингибиторлари билан бирга буюрилганда, Аторвакор® дори воситасининг энг кам зарур дозасини қўллашни таъминлаш учун тегишли клиник текширувларни ўтказиш тавсия этилади ("Махсус кўрсатмалар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Болалар

Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия

Аторвастатинни қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияли болалар учун умумий холестерин, ПЗЛП даражаси ва аполипопротеин В даражасини пасайтириш учун парҳезга қўшимча сифатида ўрнатилган.

- ПЗЛП холестерини ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) ёки
- ПЗЛП холестерини ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) ва
- оилавий анамнезда оилавий гиперхолестеринемия ёки қариндошларида биринчи ёки иккинчи даражали эрта юрак-қон томир касалликлари ёки
- юрак-қон томир касалликлари учун бошқа икки ёки ундан ортиқ хавф омиллари мавжуд.

Аторвастатинни қўллаш учун кўрсатмалар қуйидаги тадқиқотлар асосида тасдиқланган:

- 187 нафар йигитлар ва ҳайз кўриш бошланганидан кейин 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган қизларни ўз ичига олган 6 ой давом этган плацебо-назоратли клиник тадқиқот. Аторвастатинни кунига 10 мг ёки 20 мг дозада қабул қилган пациентлар плацебо қабул қилган пациентларга нисбатан ножўя реакцияларнинг ўхшаш профилига эга эдилар. Ушбу кичик назорат остида ўтказилган тадқиқотда дори воситасининг ўғил болаларнинг бўйи ёки жинсий етилишига ёки қизларда менструация даврининг давомийлигига сезиларли таъсири аниқланмади.
- Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия билан касалланган 10 ёшдан 15 ёшгача бўлган 163 нафар болалар иштирокида уч йиллик назорат қилинмайдиган очик тадқиқот, улар учун холестерин ПЗЛП < 130 мг/дл (3,36 ммоль/л) мақсадли даражасига эришиш учун доза танланган. ПЗЛП холестеринининг пасайишида аторвастатинни

қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги, назорат қилинмайдиган тадқиқот режасининг чекланишига қарамай, одатда катта ёшли пациентларда кузатилган кўрсаткичларга мос келади.

Ҳайз кўриш бошланганидан кейин қизларга, агар улар учун мос бўлса, контрацепция бўйича маслаҳат бериш керак.

Катта ёшда касалланиш ва ўлимни камайтириш учун болаликда бошланган аторвастатин давосининг узоқ муддатли самарадорлиги аниқланмаган.

Аторвастатин билан даволашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияси бўлган 10 ёшгача бўлган болаларда аниқланмаган.

Гомозиготали оилавий гиперхолестеринемия

Препаратнинг 1 йил давомида суткада 80 мг гача бўлган дозалардаги клиник самарадорлиги 8 нафар болани ўз ичига олган гомозигот оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда назорат қилинмайдиган тадқиқотда баҳоланди.

Ножўя таъсирлари

Клиник тадқиқотлар кенг диапазонда ўзгариб турадиган шароитларда ўтказилганлиги сабабли, дори воситасининг клиник тадқиқотлари давомида кузатиладиган нохуш реакцияларнинг пайдо бўлиш учраш тез-тезлигини бошқа дори воситасининг клиник тадқиқотлари давомида олинган кўрсаткичлар билан бевосита таққослаб бўлмайди ва улар клиник амалиётда кузатиладиган учраш тез-тезлиги кўрсаткичларини акс эттира олмайди.

Аторвастатинни плацебо-назоратли клиник тадқиқоти маълумотлар базасида 16066 нафар пациент (8755 нафари аторвастатин ва 7311 нафари плацебо қабул қилган; ёш диапазони 10-93 ёш, 39% аёллар; 91% - европоид irqига мансуб, 3% - негроид irqига мансуб, 2% - монголоид irqига мансуб, 4% - бошқалар) даволаниш медианаси 53 ҳафтани ташкил этган бўлса, аторвастатин қабул қилган пациентларнинг 9,7% ва плацебо қабул қилган пациентларнинг 9,5% препарат билан сабабий боғлиқлигидан қатъий назар, ножўя реакциялар туфайли препаратни қўллашни тўхтатган. Аторвастатин билан даволанган пациентларда препаратни қўллашни тўхтатишга олиб келган ва плацебо гуруҳига қараганда кўпроқ учраган бешта энг кенг тарқалган ножўя реакциялар қайд этилди: миалгия (0,7%), диарея (0,5%), кўнгил айланиши (0,4%), аланинаминотрансфераза (АЛТ) даражасининг ошиши (0,4%) ва жигар ферментлари (0,4%).

Плацебо-назоратли тадқиқотларда аторвастатинни қўллаган пациентларда (n=8755) сабаб боғлиқлигидан қатъий назар, кўпинча қуйидаги ножўя реакциялар кузатилди (плацебо гуруҳига қараганда ҳолатлар учраш тез-тезлиги > 2% ва ундан юқори): назофарингит (8,3%), артралгия (6,9%), диарея (6,8%), оёқ-қўллардаги оғриқлар (6,0%), сийдик чиқариш йўллари инфекциялари (5,7%).

4-жадвалда 17 та плацебо-назорат қилинадиган тадқиқотлар маълумотларига кўра, атервастатинни қўллаган пациентларда (n=8755) сабабий боғлиқликдан қатъий назар, >2% пациентларда қайд этилган ва плацебо гуруҳига қараганда юқори учраш тез-тезлиги клиник ножўя таъсирлар учраш тез-тезлиги келтирилган.

Жадвал 4

Аторвастатинни ҳар қандай дозада ва плацебо гуруҳига қараганда юқори учраш тез-тезлигида қўллаган пациентларнинг > 2% да юзага келадиган клиник ножўя реакциялар, сабабий боғлиқликдан қатъий назар (пациентларнинг %).

Ножўя реакция*	Ҳар қандай доза, n=8755	10 мг, n=3908	20 мг, n=188	40 мг, n=604	80 мг, n=4055	Плацебо, n=7311
Назофарингит	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
Артралгия	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Диарея	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Қўл-оёқ оғриғи	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Сийдик чиқариш йўллари инфекциялари	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6

Диспепсия	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
Кўнгил айниши	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Мушак-скелет оғриғи	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Мушак спазмлари	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
Миалгия	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Уйқусизлик	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Фаринголарингеал оғриқ	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

*Аторвастатинни ҳар қандай дозада қўллаган пациентларнинг >2% да ножўя реакциялар учраш тез-тезлиги плацебо гуруҳига қараганда юқори бўлган.

Плацебо назорати остида ўтказилган тадқиқотлар давомида хабар қилинган бошқа ножўя реакцияларга қуйидагилар киради:

Умумий бузилишлар: лоҳасликни ҳис қилиш, пирексия.

Меъда-ичак йўллари томонидан: меъда-ичак дискомфорти, кекириш, метеоризм, гепатит, холестаз.

Скелет-мушак тизими томонидан: мушак-скелет оғриғи, мушакларнинг юқори чарчоқлиги, бўйин оғриғи, бўғимларнинг шишиши, тендинопатия (баъзан пайнинг ёрилиши билан асоратланади).

Метаболизм ва овқатланиш томонидан: трансаминазаларнинг ошиши, жигарнинг функционал синамаларининг меъёрдан оғиши; қонда ишқорий фосфатаза даражасининг ошиши; КФК фаоллигининг ошиши; гипергликемия.

Нерв тизими томонидан: даҳшатли тушлар кўриш.

Нафас олиш тизими томонидан: бурундан қон кетиши.

Тери ва унинг ҳосилалари томонидан: эшакеми.

Кўриш аъзолари томонидан: кўришнинг ноаниқлиги, кўришнинг бузилиши.

Эшитиш ва мувозанат аъзолари томонидан: қулоқларда шовқин.

Сийдик-таносил тизими томонидан: лейкоцитурия.

Репродуктив тизим ва сут безлари томонидан: гинекомастия.

Ножўя реакциялар учраш тез-тезлиги қуйидагича аниқланди: тез-тез (>1/100, <1/10); тез-тез эмас (>1/1000, <1/100); кам ҳолларда (>1/10000, <1/1000); жуда кам ҳолларда (<1/10000), учраш тез-тезлиги номаълум (мавжуд бўлган маълумотларга кўра баҳолаш мумкин эмас).

Нерв тизими томонидан: тез-тез: бош оғриғи; тез-тез эмас: бош айланиши, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; кам ҳолларда: периферик нейропатия; учраш тез-тезлиги номаълум: миастения гравис.

Меъда-ичак йўллари томонидан: тез-тез: ич қотиш; тез-тез эмас: панкреатит, қусиш.

Скелет-мушак тизими ва бириктирувчи тўқима томонидан: тез-тез: бўғимларда оғриқ, белда оғриқ; кам ҳолларда: миопатия, миозит, рабдомиолиз, мушакнинг узилиши; жуда кам ҳолларда: қизил югуриксимон синдром.

Умумий бузилишлар: тез-тез эмас: астения, кўкракдаги оғриқ, периферик шишлар, лоҳаслик.

Метаболизм ва овқат-ҳазм қилиш томонидан бузилишлар: тез-тез эмас: гипогликемия, тана вазнининг ортиши, анорексия.

Жигар ва ўт пуфаги томонидан: жуда кам ҳолларда: жигар етишмовчилиги.

Тери ва бириктирувчи тўқима томонидан: тез-тез эмас: тери тошмаси, қичишиш, алопеция; кам ҳолларда: ангионевротик шиш, буллёз дерматит (шу жумладан кўп шаклли эритема), Стивенс-Джонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз.

Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси аъзолари ва кўкс ораллиги томонидан: тез-тез: томоқ ва ҳиқилдоқда оғриқ.

Қон ва лимфа тизими томонидан: кам ҳолларда: тромбоцитопения.

Иммун тизими томонидан: тез-тез: аллергик реакциялар; жуда кам ҳолларда: анафилаксия.

Кўриш аъзолари томонидан: тез-тез эмас: кўришни хиралашиши; учраш тез-тезлиги номаълум: кўз миастенияси.

Лаборатория таҳлиллари натижаларининг ўзгариши: тез-тез: жигарнинг функционал синамалари натижаларининг оғиши; қонда КФК фаоллигининг ошиши; тез-тез эмас: сийдикдаги лейкоцитлар таркибига ижобий таҳлил натижаси.

ГМГ-КоА-редуктазининг бошқа ингибиторларини қўллашда бўлгани каби, аторвастатин қабул қилган пациентларда қон зардобиди трансаминазалари фаоллигининг ошиши кузатилди. Бу ўзгаришлар одатда суст ифодаланган, вақтинчалик бўлиб, аралашув ва даволашни талаб қилмас эди. Аторвастатин қабул қилган пациентларнинг 0,8% да қон зардобидидаги трансаминазалар фаоллигининг клиник жиҳатдан сезиларли даражада ошиши (НЮЧ 3 барабардан ортиқ) кузатилди. Бу ошиш дозага боғлиқ бўлиб, барча пациентларда қайтар эди.

Аторвастатин қабул қилган пациентларнинг 2,5% да қон зардобидидаги КК фаоллигининг ошиши кузатилди, бу НЮЧ дан 3 барабар юқори бўлди. Бу клиник тадқиқотлар жараёнида ГМГ-КоА-редуктазининг бошқа ингибиторларини қўллашдаги кузатувларга мос келади. Аторвастатин билан даволанган пациентларнинг 0,4% да НЮЧ нинг 10 мартадан ортиқ даражаси кузатилди.

Клиник тадқиқотлар давомида юзага келган ножўя реакциялар:

сийдик чиқариш йўллари инфекциялари, қандли диабет, инсулт.

Тадқиқотда 10305 нафар иштирокчи (40-80 ёш оралиғи, 19% аёллар; ҳар куни 10 мг аторвастатин (n=5168) ёки плацебо (n=5137) билан даволанган европоид irqиға мансуб 94,6%, негроид irqиға мансуб 2,6%, келиб чиқиши жанубий осийлик бўлган 1,5% ва келиб чиқиши аралаш/бошқа бўлган 1,3% пациентларда препаратнинг хавфсизлик ва чидамлилиги профили кейинги кузатув даврида плацебо гуруҳи билан таққосланди, ўртача давомийлиги 3,3 йил.

Тадқиқотда 2838 нафар пациент (39-77 ёш оралиғида, 32% аёллар; Аторвастатин билан кунига 10 мг дозада (n=1428) ёки плацебо (n=1410) билан даволанган II тип қандли диабет бўлган европоид irqиқ вакилларининг 94,3%, келиб чиқиши жанубий осийлик бўлганларнинг 2,4%, келиб чиқиши афро-кариблардан бўлганларнинг 2,3% ва бошқаларнинг 1% да кузатувнинг кейинги даврида даволаш гуруҳлари ўртасида нохуш реакцияларнинг умумий учраш тез-тезлиги ёки жиддий нохуш реакциялар ўртасида фарқ кузатилмади, ўртача давомийлиги 3,9 йил. Рабдомиолизнинг ҳеч қандай ҳолати ҳақида хабар берилмаган.

Тадқиқотда 10001 нафар пациент (29-78 ёш оралиғида, 19% аёллар; европоид irqиға мансуб 94,1%, негроид irqиға мансуб 2,9%, монголоид irqиға мансуб 1,0% ва бошқа 2,0% пациентларда) клиник жиҳатдан ифодаланган яққол юрак ишемик касаллиги бўлган пациентлар аторвастатинни кунига 10 мг дозада (n=5006) ёки аторвастатинни кунига 80 мг дозада (n=4995) қабул қилган бўлса, аторвастатинни юқори дозада қабул қилган пациентлар гуруҳида (92, 1,8%; 497, 9,9%), препаратнинг паст дозаларини қабул қилган пациентлар гуруҳиға нисбатан (69, 1,4%; 404, 8,1%), кейинги кузатув даврида ўртача давомийлиги 4,9 йил. Аторвастатинни 80 мг дозада қабул қилган 62 нафар (1,3%) ва аторвастатинни 10 мг дозада қабул қилган 9 нафар (0,2%) шахсларда трансаминазалар даражасининг турғун ошиши (норманинг юқори чегарасидан 3 барабар ёки ундан ортиқ, 4-10 кун давомида икки марта) кузатилди. КК даражасининг кўтарилиши (меърий диапазоннинг юқори чегарасидан 10 барабар ёки ундан кўп) умуман олганда паст эди, аммо аторвастатиннинг юқори дозаларини қабул қилган пациентлар гуруҳида (13, 0,3%) аторвастатиннинг паст дозаларини қабул қилган пациентлар гуруҳиға нисбатан юқори эди. (6, 0,1%).

Тадқиқотда 8888 нафар пациент (26-80 ёш оралиғида, 19% аёллар; 80 мг/сут дозада аторвастатин (n=4439) ёки 20-40 мг/сут дозада симвастатин (n=4449) қабул қилган европоид irqиқ вакилларининг 99,3%, монголоид irqиқ вакилларининг 0,4%, негроид irqиқ вакилларининг 0,3% ва бошқаларнинг 0,04% да кузатувнинг кейинги даврида даволаш гуруҳлари ўртасида нохуш реакцияларнинг умумий учраш тез-тезлиги ёки жиддий нохуш реакцияларнинг ўртача давомийлиги 4,8 йил бўлган даврда фарқлар кузатилмади.

Тадқиқотда 4731 нафар пациент (21-92 ёш оралиғида, 40% аёллар; 93,3% европоид irqига мансуб, 3,0% негроид irqига мансуб, 0,6% монголоид irqига мансуб ва 3,1% бошқалар) клиник жиҳатдан ифодаланган яққол юрак ишемик касаллиги бўлмаган, аммо анамнезида ўтган 6 ой давомида инсульт ёки транзитор ишемик ҳужум (ТИХ) мавжуд бўлган, 80 мг дозада аторвастатин (n=2365) ёки плацебо (n=2366) қабул қилган пациентлар гуруҳида, ўртача давомийлиги 4,9 йил бўлган кейинги кузатув даврида, плацебо гуруҳида (0,1%) нисбатан аторвастатин қабул қилган пациентлар гуруҳида (0,9%) жигар трансминазалари даражасининг барқарор кўтарилиши (4-10 кун давомида икки марта меъёрнинг юқори чегарасидан 3 барабар ёки ундан юқори) ҳолатларининг юқори учраш тез-тезлиги кузатилди. Креатинкиназа даражасининг ошиш ҳолатлари (меъёрнинг юқори чегарасидан 10 барабар юқори) кам учради, аммо плацебо гуруҳида (0,0%) қараганда аторвастатин қабул қилган пациентлар гуруҳида (0,1%) кўпроқ кузатилди. Аторвастатин қабул қилган гуруҳдаги 144 нафар (6,1%) пациентда ва плацебо қабул қилган гуруҳдаги 89 нафар (3,8%) пациентда қандли диабет нохуш реакция сифатида қайд этилган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Post-hoc таҳлили шуни кўрсатдики, аторвастатин 80 мг дозада плацебога нисбатан ишемик инсульт учраш тез-тезлигини камайтирди (2365 дан 218 таси 9,2%, 2366 дан 274 тасига нисбатан 11,6%) ва геморрагик инсульт ҳолатлари учраш тез-тезлигини оширди (2366 дан 33 тасига нисбатан 1,4%, 2,3% дан 55 таси). Гуруҳлар ўртасида ўлимга олиб келадиган геморрагик инсульт ҳолатларининг учраш тез-тезлиги ўхшаш эди (аторвастатин гуруҳида 17 ҳолат, плацебо гуруҳида 18 ҳолат). Ўлимга олиб келмайдиган геморрагик инсульт ҳолатлари учраш тез-тезлиги аторвастатин қабул қилган пациентлар гуруҳида (38 ўлимга олиб келмайдиган геморрагик инсульт) плацебо гуруҳида (16 ўлимга олиб келмайдиган геморрагик инсульт) нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган. Маълум бўлишича, тадқиқотга анамнезида геморрагик инсульт бўлган пациентлар геморрагик инсульт хавфини оширган (7 (16%) аторвастатин ва 2 (4%) плацебо).

Даволаш гуруҳлари ўртасида барча сабабларга кўра ўлим даражаси бўйича сезиларли фарқлар кузатилмади: 80 мг/кун дозада аторвастатин олган гуруҳда 216 (9,1%), плацебо гуруҳида 211 (8,9%) га нисбатан. Юрак-қон томир патологиясидан вафот этган пациентларнинг бир қисми аторвастатинни 80 мг дозада қабул қилган пациентлар гуруҳида (3,3%) плацебо гуруҳида (4,1%) қараганда камроқ эди. Юрак-қон томир патологиясидан вафот этган пациентларнинг бир қисми 80 мг аторвастатин қабул қилган пациентлар гуруҳида (5,0%) плацебо гуруҳида (4,0%) қараганда кўпроқ эди.

Болаларда аторвастатинни қўллаш бўйича клиник тадқиқотлардаги ножўя реакциялар:

Ҳайз кўриш бошланганидан кейин 26 ҳафталик назоратли тадқиқот давомида гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияли (10 ёшдан 17 ёшгача) ўғил ва қиз болаларда (n=140, 31% – аёл жинси; 92% – европоид irqи вакиллари, 1,6% – негроид irqи вакиллари, 1,6% – монголоид irqи вакиллари ва 4,8% – бошқа этник гуруҳлар вакиллари) умумий холестерин, ХС-ПЗЛП ва аполипопротеин Б даражасини пасайтириш учун парҳезга қўшимча сифатида кунига 10 мг дан 20 мг гача дозада аторвастатиннинг хавфсизлик ва чидамлилиқ профили умуман олганда плацебо профилига ўхшаш эди.

Препаратни регистрациядан кейин қўллаш тажрибаси.

Аторвастатинни регистрациядан кейин қўллаш давомида қуйидаги ножўя реакциялар аниқланди. Ушбу реакциялар ҳақида номаълум сондаги популяциядан ихтиёрий равишда хабар берилганлиги сабабли, уларнинг учраш тез-тезлигини ҳар доим ҳам ишончли баҳолаш ёки препаратни қўллаш билан сабаб-оқибат боғлиқлигини аниқлаш мумкин эмас. Сабаб-оқибат боғлиқлигини баҳолашдан қатъий назар, дори бозорга чиқарилгандан сўнг қайд этилган аторвастатин билан даволаш билан боғлиқ нохуш реакцияларга қуйидагилар киради: анафилаксия, ангионевротик шиш, буллёз тошма (шу жумладан экссудатив кўп шаклли эритема, Стивенс-Джонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз), рабдомиолиз, миозит, юқори лоҳаслик, пай йиртилиши, ўлимга олиб келадиган ва олиб келмайдиган жигар етишмовчилиги, бош айланиши, депрессия, периферик нейропатия,

панкреатит ва ўпканинг интерстициал касаллиги. Статинларни қўллаш билан боғлиқ иммунологик билвосита некрозловчи миопатия ҳолатлари ҳақида кам ҳолларда хабарлар олинган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Статинларни қўллаш билан боғлиқ когнитив бузилишлар (хотиранинг йўқолиши, хотирасизлик, амнезия, хотиранинг бузилиши, онгнинг чалкашлиги) ҳақида кам ҳолларда пострегистрацион хабарлар келиб тушган. Ушбу когнитив бузилишлар барча статинларни қўллашда қайд этилган. Умуман олганда, улар жиддий нохуш реакциялар тоифасига кирмаган ва статинларни қабул қилиш тўхтатилгандан сўнг қайтар бўлган, намоён бўлиш бошланишидан (1 кундан бир неча йилгача) ва йўқолишидан олдин турли вақтга эга бўлган (давомийлик медианаси 3 ҳафтани ташкил этган).

Баъзи статинларни қўллашда қуйидаги нохуш ҳодисалар тасвирланган: жинсий функциянинг бузилиши; ўпка интерстициал касаллигининг истисно ҳолатлари, айниқса узоқ муддатли даволаниш пайтида.

Маркетингдан кейинги кузатувлар давомида қуйидаги ножўя реакциялар ҳақида хабар берилди:

Қон томир ва лимфа тизими томонидан: тромбоцитопения.

Иммун тизими томонидан: аллергик реакциялар; анафилаксия (шу жумладан анафилактик шок).

Метаболизм ва овқат ҳазм қилишнинг бузилиши: тана вазнининг ортиши.

Нерв тизими томонидан: бош оғриғи, гипестезия, дисгевзия.

Меъда-ичак йўллари томонидан: қоринда оғриқ.

Эшитиш аъзолари ва лабиринт томонидан: кулоқларда шовқин.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан: эшакеми.

Скелет-мушак тизими ва бириктирувчи тўқима томонидан: артралгия; бел оғриғи; кам ҳолларда: мушак йиртилиши; жуда кам ҳолларда: қизил югуриксимон синдром.

Умумий бузилишлар: кўкракдаги оғриқ, периферик шиш, ҳолсизлик, чарчоқ.

Лаборатория таҳлиллари натижаларининг ўзгариши: АЛТ фаоллигининг ошиши; қонда КФК фаоллигининг ошиши.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Номаълум этиологияли жигар трансaminaзалари даражасининг доимий ошишини ўз ичига олиши мумкин бўлган фаол жигар касаллиги.
- Дори воситасининг таркибий қисмларидан бирига юқори сезувчанлик.
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврида қўллаш мумкин эмас.
- 18 ёшгача бўлган ёш (ушбу ёш гуруҳда препаратнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги бўйича клиник маълумотлар етарли эмас), гетерозигот оилавий гиперхолестеринемиядан ташқари (10 ёшгача бўлган болаларда қўлланиши мумкин эмас).

Дориларнинг ўзаро таъсири

Статинлар билан даволаш пайтида миопатия ривожланиш хавфи фибрат кислота ҳосилалари, ниацин, циклоспориннинг липид ўзгартирувчи дозалари ёки цитохром P450 3A4 CYP 3A4 нинг кучли ингибиторлари (масалан, кларитромицин, ОИВ ва гепатит С вируси протеаза ингибиторлари ва интраконазол) бир вақтнинг ўзида қўлланилганда ортади ("Фармакологик хусусиятлар" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Кучли CYP3A4 ингибиторлари. Аторвакор® цитохром P450 3A4 билан метаболизмга учрайди. Аторвакор® препаратини CYP 3A4 кучли ингибиторлари билан бир вақтда қўллаш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг ошишига олиб келиши мумкин (1-жадвал ва қуйида батафсил маълумотга қаранг). Ўзаро таъсир даражаси ва таъсирнинг кучайиши CYP 3A4 га таъсирига боғлиқ. Аторвастатинни CYP3A4 кучли ингибиторлари (масалан, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, HCV ни даволаш учун баъзи вирусга қарши препаратлар (масалан, элбасвир/гразопревир) ва ОИВ протеазалари ингибиторлари,

шу жумладан ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, данавир) билан бир вақтда қўллашдан иложи борица қочиш керак.

Агар ушбу дори воситаларини аторвастатин билан бир вақтда қўллашдан қочишнинг иложи бўлмаса, у ҳолда аторвастатиннинг кичикроқ бошланғич ва максимал дозаларини қўллаш имкониятини кўриб чиқиш керак. Шунингдек, пациентнинг аҳволини тўғри клиник мониторинг қилиш тавсия этилади (1-жадвалга қаранг).

СҮРЗА4 нинг ўртача ингибиторлари (масалан, эритромицин, дилтиазем, верапамил ва флуконазол) қон плазмасида аторвастатин концентрациясини ошириши мумкин (1-жадвалга қаранг). Эритромицин ва статинларни бир вақтда қўллаш миопатия ривожланиш хавфини оширади. Амиодарон ёки верапамилнинг аторвастатинга таъсирини баҳолаш учун дори воситаларининг ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Маълумки, амиодарон ва верапамил СҮРЗА4 фаоллигини ингибирлайди, шунинг учун ушбу дори воситаларини аторвастатин билан бир вақтда қўллаш аторвастатин экспозициясининг ошишига олиб келиши мумкин. Шундай қилиб, аторвастатин ва СҮРЗА4 нинг ўртача ингибиторларини бир вақтнинг ўзида қўллашда аторвастатиннинг кичикроқ максимал дозаларини тайинлаш ва пациентнинг аҳволини клиник мониторинг қилиш имкониятини кўриб чиқиш керак. Ингибитор билан даволанишни бошлагандан сўнг ёки дозани тузатиш қиритишдан сўнг, пациентнинг аҳволини клиник мониторинг қилиш ҳам тавсия этилади.

Грейпфрут шарбати. Таркибида СҮРЗА4 ни ингибиция қиладиган ва қон плазмасида, айниқса грейпфрут шарбатини ҳаддан ташқари кўп истеъмол қилганда (қунига 1,2 литрдан ортиқ) аторвастатин концентрациясини ошириши мумкин бўлган бир ёки бир нечта компонентлар мавжуд.

Кларитромицин. Аторвастатиннинг АУС қиймати уни 80 мг дозада ва кларитромицинни (500 мг дан қунига 2 марта) бир вақтнинг ўзида қўллашда фақат аторвастатинни қўллашга нисбатан сезиларли даражада ошди ("Фармакологик хусусиятлар" бўлимига қаранг). Шу сабабли, кларитромицин қабул қиладиган пациентларга Аторвакор® препаратини 20 мг дан юқори дозада эҳтиёткорлик билан қўллаш тавсия этилади ("Махсус кўрсатмалар" ва "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимларига қаранг).

Протеаза ингибиторлари мажмуаси. Аторвастатинни протеаза ингибиторларининг бир нечта мажмуалари билан бир вақтда қўлланилганда аторвастатиннинг АУС қиймати сезиларли даражада ошди ("Фармакологик хусусиятлар" бўлимига қаранг). Типранавир+ритонавир ёки глекапревир+пибрентасвир қабул қиладиган пациентлар бир вақтнинг ўзида аторвакор® препаратини қўллашдан сақланишлари керак. Лопинавир + ритонавир ёки симепревирни қабул қиладиган пациентларга Аторвакор® энг паст зарур дозада қўлланилиши керак. Саквинавир + ритонавир, даранавир + ритонавир, фосампренавир ёки фосампренавир + ритонавир ёки элбасвир + гразопревир қабул қиладиган пациентлар учун аторвакор® препарати дозаси 20 мг дан ошмаслиги керак. Нелфинавир қабул қиладиган пациентларга қўлланилганда, аторвакор® препарати дозаси 40 мг дан ошмаслиги керак, шунингдек, пациентларнинг аҳволини синчковлик билан клиник кузатиш тавсия этилади ("Махсус кўрсатмалар" ва "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимларига қаранг).

Итраконазол. Аторвастатиннинг АУС қиймати 40 мг дозада аторвастатин ва 200 мг дозада итраконазолни бир вақтнинг ўзида қўллаш билан сезиларли даражада ошди ("Фармакологик хусусиятлар" бўлимига қаранг). Бинобарин, агар аторвастатин дозаси 20 мг дан ошса, итраконазол қабул қиладиган пациентларга нисбатан эҳтиёт бўлиш керак ("Махсус кўрсатмалар" ва "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимларига қаранг).

Циклоспорин. Аторвастатин жигар транспортерларининг субстрати ҳисобланади. Аторвастатин метаболитлари ОАТР1В1 транспортерининг субстратлари ҳисобланади. ОАТР1В1 ингибиторлари (масалан, циклоспорин) аторвастатиннинг биокираолишини ошириши мумкин. Аторвастатиннинг АУС фақат аторвастатинни қўллашга нисбатан 10 мг дозада кларитромицин билан бир вақтда 5,2 мг/кг/сут дозада қўлланилганда сезиларли даражада ошди ("Фармакологик хусусиятлар" бўлимига қаранг). Аторвакор® ва

циклоспоринни бир вақтда қўллашдан сақланиш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Летермовир. Бир вақтнинг ўзида аторвастатинни 20 мг дозада ва летермовирни кунига 480 мг дозада қўллаш аторвастатин таъсир даражасининг ошишига олиб келди (AUC нисбати: 3,29) ("Фармакокинетика" бўлимига қаранг).

Летермовир Р-рг, BCRP, MRP2, OAT2 эффлокс транспортерлари ва OATP1B1/1B3 жигар транспортерининг ингибитори ҳисобланади, шу сабабли у аторвастатиннинг таъсир даражасини оширади. Аторвакор® дори воситасининг дозаси кунига 20 мг дан ошмаслиги керак ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Йўлдош дори воситаларига СYP3A ва OATP1B1/1B3 нинг билвосита дори таъсирлари даражаси летермовирни циклоспорин билан бир вақтда қўлланилганда турлича бўлиши мумкин. Аторвакор® дори воситасини летермовирни циклоспорин билан бир вақтда қабул қилаётган пациентларга қўллаш тавсия этилмайди.

Глекапревир ва пипертасвир, элбасвир ва гразопревир. Глекапревир ва пипертасвир ёки элбасвир ва гразопревирни бирга қўллаш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг ошишига ва миопатия хавфининг ошишига олиб келиши мумкин.

Глекапревир ва пипертасвирни аторвастатин билан бир вақтда қўллашда BCRP, OATP1B1/1B3 ва СYP3A ингибиция қилиниши туфайли аторвастатиннинг плазма концентрацияси қисман 8,3 бараваргача ошади, шунинг учун таркибида глекапревир ва пипертасвир бўлган дори воситаларини қабул қилаётган пациентларга Аторвакор® дори воситасини бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Элбасвир ва гразопревирни аторвастатин билан бир вақтда қўллашда BCRP, OATP1B1/1B3 ва СYP3A ингибиция қилиниши туфайли аторвастатиннинг плазмадаги концентрацияси қисман 1,9 бараваргача ошади, шунинг учун Аторвакор® дори воситасининг дозаси таркибида элбасвир ва гразопревир бўлган дори воситаларини қабул қилаётган пациентлар томонидан қўлланилганда кунига 20 мг дан ошмаслиги керак ("Фармакокинетикаси," "Махсус кўрсатмалар" ва "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимларига қаранг).

Ўзаро таъсир этувчи дори воситаларини қўллаш бўйича тиббий тавсиялар 3-жадвалда келтирилган (шунингдек, "Фармакологик хусусиятлар," "Махсус кўрсатмалар" ва "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимларига қаранг).

Жадвал 3

Миопатия/рабдомиолизнинг юқори хавфи билан боғлиқ дори воситаларининг ўзаро таъсири

Ўзаро таъсир этувчи препаратлар	Қўллаш бўйича тиббий тавсиялар
Циклоспорин билан бир вақтда қўлланилганда циклоспорин, типранавир + ритонавир, глекапревир + пипрентасвир, летермовир	Аторвастатинни қўлламаслик
Кларитромицин, итраконазол, саквинавир + ритонавир*, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир, элбасвир + гразопроверь, летермовир	Суткада 20 мг аторвастатин дозасидан ошмаслиги керак
Нелфинавир	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки
Лопинавир + ритонавир, симепревир, фибрин кислотаси ҳосилалари, эритромицин, азолли замбуруғга қарши воситалар, липидларни модификация қилувчи дозалар, ниацин, колхицин	Эҳтиёткорлик билан ва энг кам зарур дозада қўллаш

*Энг кам керакли дозада қўлланилади.

Гемфиброзил. Гемфиброзил билан бир вақтда ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларини қабул қилишда миопатия/рабдомиолиз хавфи юқори бўлганлиги сабабли, Аторвакор®

препаратини гемфиброзил билан биргаликда қўллашдан қочиш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Бошқа фибратлар. ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари билан даволашда миопатия ривожланиш хавфи бошқа фибратларни бир вақтда қабул қилишда ошиши маълум бўлганлиги сабабли, Аторвакор®ни бошқа фибратлар билан биргаликда эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Ниацин. Аторвакор® дори воситаси ниацин билан биргаликда қўлланилганда скелет мушаклари томонидан ножўя ҳодисалар хавфи ортади, шунинг учун бундай шароитларда ушбу дори воситасининг дозасини камайтириш имкониятини кўриб чиқиш лозим ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Рифампин ёки бошқа цитохром Р450 3А4 индукторлари. Препаратни цитохром Р450 3А4 индукторлари (эфавиренз, рифампин каби) билан бир вақтда қўллаш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг беқарор пасайишига олиб келиши мумкин. Рифампиннинг икки томонлама ўзаро таъсир механизми туфайли Аторвакор® препаратини рифампин билан бир вақтда қўллаш тавсия этилади, чунки рифампин киритилгандан кейин препаратни кечиктириб қўллаш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқлиги кўрсатилган.

Дилтиазем гидрохлорид. Аторвастатин (40 мг) ва дилтиаземни (240 мг) бир вақтда қабул қилиш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг ошиши билан кечади.

Циметидин. Тадқиқотлар давомида аторвастатин ва циметидиннинг ўзаро таъсири белгилари топилмади.

Антацидлар. Аторвастатин ва таркибида магний ва алюминий гидроксиди бўлган антацид препарат суспензиясини бир вақтнинг ўзида перорал қабул қилиш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг тахминан 35% га пасайиши билан кечади. Бунда аторвастатиннинг гиполипидемик таъсири ўзгармади.

Колестипол. Бир вақтнинг ўзида аторвастатин ва колестипол қабул қилинганда қон плазмасида аторвастатин концентрацияси пастроқ бўлди (аторвастатин концентрациясининг нисбати 0,74). Бунда аторвастатин ва колестипол мажмуасининг гиполипидемик таъсири ушбу препаратларнинг ҳар бирини алоҳида қабул қилиш самарасидан юқори бўлди.

Азитромицин. Аторвастатин (10 мг дан кунига 1 марта) ва азитромицинни (500 мг дан кунига 1 марта) бир вақтнинг ўзида қўллаш қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг ўзгариши билан бирга келмади.

Транспорт ингибиторлари. Транспорт оксиллари ингибиторлари (масалан, циклоспорин, летермовир) аторвастатиннинг тизимли таъсир даражасини оширишга қодир (1-жадвалга қаранг). Тўпловчи транспорт оксиллари депрессиясининг жигар хужайраларида аторвастатин концентрациясига таъсири номаълум. Агар ушбу препаратларни бир вақтнинг ўзида буюришдан қочишнинг иложи бўлмаса, дозани камайтириш ва аторвастатин самарадорлигининг клиник мониторингини ўтказиш тавсия этилади (1-жадвалга қаранг).

Эзетимиб. Эзетимибни монотерапия сифатида қўллаш мушак тизими томонидан ҳодисаларнинг ривожланиши, шу жумладан рабдомиолиз билан боғлиқ. Шундай қилиб, эзетимиб ва аторвастатин бир вақтнинг ўзида қўлланилганда, ушбу ҳодисаларнинг ривожланиш хавфи ортади. Бундай пациентлар ҳолатини тўғри клиник кузатувдан ўтказиш тавсия этилади.

Фузид кислотаси. Фузид кислота статинлар билан бир вақтда қўлланилганда миопатия, жумладан рабдомиолиз ривожланиш хавфи ортади мумкин. Ушбу ўзаро таъсир механизми (фармакодинамик ёки фармакокинетик ёки бир вақтнинг ўзида иккала тур) ҳали ҳам номаълум. Ушбу дорилар мажмуасини қабул қилган пациентларда рабдомиолиз (шу жумладан ўлим билан тугаган) ҳолатлари қайд этилган.

Агар фузид кислотасини қўллаш зарур бўлса, фузид кислотасини қўллашнинг бутун даврида аторвастатинни қўллашни тўхтатиш лозим ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Дигоксин. Аторвакор® дори воситаси ва дигоксиннинг қўп марталик дозалари бир вақтда қўлланилганда, дигоксиннинг қон плазмасидаги мувозанатли концентрацияси ошади ("Фармакокинетика" бўлимига қаранг). Дигоксин қабул қилаётган пациентларнинг аҳволини тўғри назорат қилиш керак.

Перорал контрацептивлар. Аторвастатинни перорал контрацептивлар билан бир вақтда қўллаш норетистерон ва этинилестрадиолнинг АУС қийматини оширди ("Фармакологик хусусиятлар" бўлимига қаранг). Аторвакор® қабул қилаётган аёллар учун перорал контрацептив воситани танлашда ушбу ошишни ҳисобга олиш керак.

Варфарин. Аторвакор® варфарин билан узок муддат даволанган пациентларда қўлланилганда протромбин вақтига клиник жиҳатдан сезиларли таъсир кўрсатмади.

Колхицин. Аторвастатинни колхицин билан бирга қўллаганда миопатия, жумладан рабдомиолиз ҳолатлари қайд этилган, шунинг учун аторвастатинни колхицин билан бирга эҳтиёткорлик билан буюриш лозим.

Бошқа дори воситалари. Клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, аторвастатин ва гипотензив дори воситаларини бир вақтнинг ўзида қўллаш ва уни эстроген ўрнини босувчи даво жараёнида қўллаш клиник жиҳатдан аҳамиятли ножўя самаралар билан бирга келмайди. Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Махсус кўрсатмалар

Скелет мушаклари

Аторвастатин ва ушбу синфдаги бошқа дори воситаларини қўллашда миоглобинурия туфайли ўткир буйрак етишмовчилиги билан рабдомиолиз ҳолатлари ҳақида кам ҳолларда маълумотлар мавжуд. Анамнезда буйрак функцияси бузилишининг мавжудлиги рабдомиолиз ривожланишининг хавф омили бўлиши мумкин. Бундай пациентлар скелет мушаклари томонидан бузилишларни аниқлаш учун батафсилроқ кузатувга муҳтож.

Аторвастатин, статинлар гуруҳининг бошқа препаратлари каби, баъзан миопатияни келтириб чиқаради, бу мушаклардаги оғриқлар ёки мушакларнинг заифлиги билан биргаликда креатинфосфокиназа (КФК) кўрсаткичларининг меъёрнинг юқори чегарасидан 10 барабар кўпроқ ошиши билан белгиланади. Аторвастатиннинг юқори дозаларини циклоспорин ва СҮРЗА4 кучли ингибиторлари (масалан, кларитромицин, итраконазол ва ОИВ ва гепатит С вируси протеазалари ингибиторлари) каби баъзи дорилар билан бир вақтда қўллаш миопатия/рабдомиолиз хавфини оширади.

Иммунологик билвосита некротик миопатия (ИБНМ) - статинларни қўллаш билан боғлиқ аутоиммун миопатия ҳолатлари ҳақида кам ҳолларда хабарлар мавжуд. ИБНМ қуйидаги белгилар билан тавсифланади: проксимал мушакларнинг заифлиги ва қон зардобиди креатинкиназа даражасининг ошиши, улар статинлар билан даволаш тўхтатилишига қарамай сақланиб қолади; мушак биопсияси сезиларли яллиғланишсиз некротик миопатияни аниқлайди; иммуносупрессив воситалар қўлланилганда ижобий динамика кузатилади.

Диффуз миалгия, мушакларнинг оғриқлилиги ёки заифлиги ва/ёки КФКнинг сезиларли даражада ошиши бўлган ҳар қандай пациентда миопатия ривожланиш эҳтимоли кўриб чиқилиши керак. Пациентларга мушаклардаги оғриқ, номаълум этиологияли мушаклардаги оғриқ ёки заифлик ҳолатлари ҳақида, айниқса, бу ҳолсизлик ҳисси ёки иситма кўтарилиши билан кечса ёки агар мушак касалликлари симптомлари Аторвакор® дори воситасини қабул қилиш тўхтатилгандан кейин ҳам сақланиб қолса, дарҳол хабар бериш тавсия этилиши лозим. Препарат билан даволаш КФК даражаси сезиларли ошганда, миопатия ташҳиси қўйилганда ёки унга шубҳа қилинганда тўхтатилиши керак.

Ушбу синф дори воситаларини қўллашда миопатия хавфи 3-жадвалда кўрсатилган дори воситаларини бир вақтнинг ўзида қўллаш билан ортади. Аторвакор® ва ушбу препаратларнинг ҳар бири билан мажмуаланган давони кўриб чиқаётган шифокорлар потенциал фойда ва хавфларни синчковлик билан кўриб чиқишлари, шунингдек, пациентларнинг мушаклардаги оғриқ, оғриқ ёки заифлик симптомаларига нисбатан ҳолатини, айниқса давонинг дастлабки ойларида ва препаратларнинг дозасини ошириш томон титрлаш даврида диққат билан кузатиб боришлари керак. Аторвастатиннинг бошланғич ва тутиб турувчи дозаларини юқорида кўрсатилган дори воситалари билан бир вақтда қўллаш имкониятини кўриб чиқиш керак ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг). Бундай вазиятларда КФКни вақти-вақти билан аниқлаш зарурати кўриб чиқилиши мумкин, аммо бундай мониторинг оғир миопатия ҳолатларининг олдини олишга ёрдам беришига кафолат йўқ.

Миопатия ривожланишини кўрсатадиган ўткир, жиддий ҳолат ёки рабдомиолиз туфайли буйрак етишмовчилиги ривожланишининг хавф омили мавжуд бўлган ҳар қандай пациентда (масалан, оғир ўткир инфекция, гипотензия, жарроҳлик амалиёти, жароҳат, оғир метаболик, эндокрин ва электролитик бузилишлар, шунингдек, назорат қилиб бўлмайдиган тиришишлар) Аторвакор® билан даволаш вақтинча тўхтатилиши ёки бутунлай бекор қилиниши керак.

Жигар функциясининг бузилиши.

Статинлар бошқа гиполлипидемик даволовчи воситалар каби жигар функцияси биокимёвий кўрсаткичларининг меъёрдан оғиши билан боғлиқлиги кўрсатилган. Клиник тадқиқотлар давомида аторвастатин қабул қилган пациентларнинг 0,7 фоизиди зардоб трансаминазалари даражасининг барқарор ошиши (меъёрий диапазоннинг юқори чегарасидан 3 баравар юқори, 2 баравар ёки ундан кўп) кузатилди. Ушбу меъёрдан оғиш учраш тез-тезлиги 10 мг, 20 мг, 40 мг ва 80 мг препарат дозалари учун мос равишда 0,2%, 0,2%, 0,6% ва 2,3% ни ташкил этди.

Клиник тадқиқотлар давомида бир пациентда сариклик пайдо бўлди. Бошқа пациентларда жигар функционал синамалари (ЖФС) кўрсаткичларининг ошиши сариклик ёки бошқа клиник белгилар билан боғлиқ эмас эди. Дозани камайтириш, препаратни қўллашда танаффус қилиш ёки уни қўллашни тўхтатгандан сўнг, трансаминазалар даражаси даволанишдан олдинги даражага ёки салбий оқибатларсиз тахминан шу даражага қайтди. ЖФС кўрсаткичлари барқарор ошган 30 нафар пациентдан 18 нафари аторвастатинни камроқ дозаларда қўллашни давом эттирдилар.

Аторвакор® дори воситасини қўллашни бошлашдан олдин жигар ферментлари кўрсаткичлари таҳлиллари натижаларини олиш ва клиник зарурат туғилганда қайта таҳлиллар ўтказиш тавсия этилади. Статин гуруҳи препаратларини, шу жумладан аторвастатинни қабул қилган пациентларда ўлимга олиб келадиган ва олиб келмайдиган жигар етишмовчилиги ҳолатлари ҳақида рўйхатдан ўтгандан кейин кам ҳолларда хабарлар олинган. Аторвакор® препаратини қўллаш пайтида клиник аломатлар ва/ёки гипербилирубинемия ёки сариклик билан жигарнинг жиддий шикастланиши кузатилганда, даволашни дарҳол тўхтатиш лозим. Агар муқобил этиология аниқланмаган бўлса, дори билан даволашни қайта бошламаслик керак.

Аторвакор®ни спиртли ичимликларни суистеъмол қиладиган ва/ёки анамнезида жигар касалликлари бўлган пациентларга эҳтиёткорлик билан буюриш лозим. Дори воситаси фаол жигар касаллигида ёки номаълум этиологияли жигар трансаминазалари даражасининг барқарор ошишида қўлланилмайди ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар"га қаранг).

Эндокрин функцияси

ГМГ КоА-редуктаза ингибиторлари, шу жумладан аторвастатин қўлланилганда оч қоринга HbA1c даражаси ва қон зардобидagi глюкоза концентрациясининг ошиши ҳақида хабар берилган.

Статинлар холестерин синтезига тўсқинлик қилади ва назарий жиҳатдан буйрак усти бези ва/ёки гонада стероидлари секрециясини сусайтириши мумкин. Клиник тадқиқотлар шуни

кўрсатдики, аторвастатин қон плазмасидаги кортизолнинг базал концентрациясини пасайтирмайди ва адренал захирани бузмайди. Статинларнинг уруғнинг уруғлантириш қобилятига таъсири етарлича пациентларда ўрганилмаган. Препарат менопаузадан олдинги даврда аёлларда "жинсий безлар - гипофиз - гипоталамус" тизимига қандай таъсир қилиши ва умуман таъсир кўрсатиши номаълум. Кетоконазол, спиронолактон, симетидин каби эндоген стероид гормонлар даражаси ёки фаоллигини пасайтириши мумкин бўлган дори воситалари билан статинлар гуруҳига кирувчи дори воситасини бир вақтда қўллашда эҳтиёт бўлиш керак.

Яқинда инсульт ёки ўтувчи ишемик ҳужуми бўлган пациентларга қўллаш

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Холестерин даражасини кескин пасайтириш орқали инсультни олдини олиш) тадқиқотининг post-hoc таҳлилида олдинги 6 ой давомида анамнезида инсульт ёки транзитор ишемик ҳужум ҳолатлари бўлган 4731 нафар яққол юрак ишемик касаллиги бўлмаган пациентларга плацебога қарши 80 мг дозада аторвастатин қўлланилганда, 80 мг дозада аторвастатин қабул қилган пациентлар гуруҳида геморрагик инсульт ҳолатларининг плацебо гуруҳига нисбатан юқори учраш тез-тезлиги кузатилди (55 ҳолат, 33 ҳолатга нисбатан аторвастатин гуруҳида 2,3%, плацебо гуруҳида 1,4%; СР: 1,68, 95% ИИ: 1,09, 2,59; $p=0,0168$). Даволашнинг барча гуруҳларида ўлимга олиб келадиган геморрагик инсульт ҳолатларининг учраш тез-тезлиги ўхшаш эди (мос равишда аторвастатин ва плацебо гуруҳлари учун 17 ва 18). Ўлимга олиб келмайдиган геморрагик инсульт ҳолатлари учраш тез-тезлиги аторвастатин қабул қилган пациентлар гуруҳида (38, 1,6%) плацебо гуруҳига (16, 0,7%) нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган. Баъзи дастлабки хусусиятлар, шу жумладан тадқиқотга киритилганда геморрагик ва лакунар инсульт ҳолатларининг мавжудлиги аторвастатин қабул қилган пациентлар гуруҳида геморрагик инсульт ҳолатларининг юқори учраш тез-тезлиги билан боғлиқ эди ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг).

Клиник тадқиқотларда аторвастатин қабул қилган 39828 нафар пациентларнинг 15813 (40%) нафари 65 ёшдан ошган, 2800 (7%) нафари 75 ёшдан ошган. Ушбу пациентлар ва ёш пациентлар ўртасида препаратнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича умумий фарқ кузатилмади, худди шунингдек, бошқа клиник тажрибаларга кўра кекса ёшдаги пациентлар ва ёш пациентлар ўртасида даволанишга жавобда ҳеч қандай фарқлар қайд этилмаган, аммо баъзи кекса ёшдаги пациентларнинг юқори сезувчанлигини истисно қилиб бўлмайди. 65 ёшдан ошган пациентлар миопатияга мойил бўлганлиги сабабли, уларга Аторвакор®ни эҳтиёткорлик билан буюриш лозим.

Жигар етишмовчилиги

Аторвакор® фаол жигар касалликлари бўлган пациентларга, шу жумладан номаълум этиологияли жигар трансминазалари даражасининг барқарор ошишига қарши кўрсатма ҳисобланади ("Фармакологик хусусиятлари" ва "Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимларига қаранг).

Даволаш бошланишидан олдин

Рабдомиолиз ривожланишига мойиллиги бўлган пациентларга аторвастатинни эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Рабдомиолиз ривожланишига мойил бўлган пациентларда статинлар билан даволашни бошлашдан олдин креатинкиназа (КК) даражасини қуйидаги ҳолатларда аниқлаш лозим:

- буйрак функцияси бузилганда;
- қалқонсимон без гипофункцияси;
- оилавий ёки шахсий анамнезда мушак тизимининг ирсий касалликлари;
- статинлар ёки фибратларнинг мушакларга токсик таъсири ўтказилган ҳолатларда;
- ўтмишда жигар касалликларини бошдан кечирган ва/ёки алкоғолли ичимликларни суистеъмол қилган шахслар.

Кекса ёшдаги пациентлар учун (70 ёшдан бошлаб) кўрсатилган тадбирларни ўтказиш зарурати рабдомиолиз ривожланишига мойилликнинг бошқа омиллари мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда баҳоланиши керак.

Дори воситасининг қон плазмасидаги даражасининг ошиши, хусусан, ўзаро таъсирда ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг) ва пациентларнинг махсус популяцияларига, шу жумладан наслий касалликлари билан касалланган пациентларга қўлланилганда мумкин.

Бундай ҳолларда хавф ва даволашнинг мумкин бўлган фойдаси ўртасидаги нисбатни баҳолаш ва пациентларнинг аҳволини клиник мониторинг қилиш тавсия этилади. Агар даволаниш бошланишидан олдин КК даражаси сезиларли даражада ошган бўлса (норманинг юқори чегарасидан 5 мартадан ортиқ), даволанишни бошламаслик керак.

Креатинкиназа даражасини ўлчаш

Креатинкиназа даражасини интенсив жисмоний машқлардан сўнг ёки КК даражасини оширишнинг мумкин бўлган муқобил сабаблари мавжуд бўлганда аниқлаш керак эмас, чунки бу натижаларни тушунишни қийинлаштириши мумкин. Агар бошланғич даражада ККнинг сезиларли даражада ошиши кузатилса (НЮЧ нинг 5 мартадан ортиқ ошиши), натижани тасдиқлаш учун 5-7 кундан кейин такрорий аниқлаш ўтказиш керак.

Даволаниш вақтида

Пациентлар мушакларда оғриқ, тиришиш ёки кузсизлик пайдо бўлганда, айниқса улар ҳолсизлик ёки иситма билан бирга бўлса, дарҳол хабар бериш зарурлигини билишлари керак.

Ушбу симптомлар аторвастатин билан даволаш вақтида пайдо бўлса, ушбу пациентда КК даражасини аниқлаш керак. Агар КК даражаси сезиларли даражада ошган бўлса (НЮЧ дан 5 мартадан ортиқ), даволанишни тўхтатиш керак.

Даволашни тўхтатишнинг мақсадга мувофиқлиги, агар КК даражасининг кўтарилиши НЮЧнинг беш бараварига етмаса, аммо мушаклар томонидан симптомалар оғир характерга эга бўлса ва ҳар кун ёқимсиз ҳис-туйғуларга сабаб бўлса, кўриб чиқилиши керак.

Симптомлар йўқолиб, КК даражаси нормаллашгандан сўнг, дори воситасининг минимал мумкин бўлган дозасини қўллаш ва пациентнинг аҳволини синчковлик билан кузатиш шарти билан аторвастатин билан даволашни тиклаш ёки муқобил статин билан даволашни бошлаш имкониятини кўриб чиқиш мумкин.

Аторвастатин билан даволаш КК даражасининг клиник жиҳатдан сезиларли даражада ошиши (НЮЧ нинг 10 мартадан ортиқ ошиши) ёки рабдомиолиз ташҳиси қўйилганда (ёки рабдомиолиз ривожланишига шубҳа туғилганда) тўхтатилиши керак.

Бошқа дори воситалар билан бир вақтда қўлланилиши

Рабдомиолиз ривожланиш хавфи аторвастатинни қон плазмасида аторвастатин концентрациясини ошириши мумкин бўлган баъзи дори воситалари билан бир вақтда қўлланилганда ортади. Бундай дори воситаларига кучли СYP3A4 ингибиторлари ёки транспорт оксиллари: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир ва ОИТВ протеаза ингибиторлари, шу жумладан ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, даравир мисол бўла олади. Гемфиброзил ва фиброат кислотасининг бошқа ҳосилалари, боцепревир, эритромицин, ниацин ва эзетимиб, талапревир ёки талапревер/ритонавир мажмуаси билан бир вақтда қўлланилганда ҳам миопатия ривожланиш хавфи ортади. Иложи бўлса, юқоридаги дорилар ўрнига бошқа (аторвастатин билан ўзаро таъсирлашмайдиган) дориларни қўллаш керак.

Агар бир вақтнинг ўзида аторвастатин ва айтиб ўтилган препаратлар билан даволаш зарур бўлса, бундай даволашнинг фойдаси ва хавфини синчковлик билан ўлчаш керак. Агар пациентлар қон плазмасида аторвастатин концентрациясини оширадиган дориларни қабул қилаётган бўлса, аторвастатин дозасини минимал даражагача камайтириш тавсия этилади. Бундан ташқари, кучли СYP3A4 ингибиторларини қўллашда аторвастатиннинг кичикрок

бошланғич дозасини қўллаш имкониятини кўриб чиқиш керак. Шунингдек, бундай пациентларнинг аҳволини тўғри клиник кузатувдан ўтказиш тавсия этилади.

Аторвастатинни тизимли равишда қўлланиладиган фузид кислотаси билан бир вақтда ёки фузид кислотаси билан даволаш тўхтатилгандан кейин 7 кун давомида буюриш мумкин эмас. Фузид кислотасини тизимли қўллаш зарур деб ҳисобланган пациентларга статинлар билан даволаш фузид кислотасини қўллашнинг бутун даври учун тўхтатилиши керак. Фузид кислотаси ва статинларни мажмуада қабул қилган пациентларда рабдомиолиз ҳолатлари, шу жумладан ўлим ҳолатлари қайд этилган ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг). Пациентга мушакларда заифлик, оғриқ ёки оғриқли сезувчанлик симптомлари пайдо бўлганда зудлик билан тиббий ёрдамга мурожаат қилишни тавсия қилиш керак.

Статинлар билан даволашни фузид кислотасининг охириги дозасини қабул қилгандан кейин 7 кун ўтгач давом эттириш мумкин.

Фавқулудда ҳолатларда, фузид кислотасини узоқ муддатли тизимли қўллаш талаб этилганда, масалан, оғир инфекцияларни даволашда, Аторвакор® препарати ва фузид кислотасини бир вақтнинг ўзида қўллаш зарурати фақат индивидуал тартибда кўриб чиқилиши ва шифокорнинг синчков назорати остида амалга оширилиши лозим.

Ўпка интерстициал касаллиги

Баъзи статинлар билан даволаш вақтида (айниқса узоқ муддатли даволанишда) ўпканинг интерстициал касаллиги ривожланишининг истисно ҳолатлари тасвирланган. Ушбу касалликнинг кўринишларига нафас қисилиши, самарасиз йўтал ва умумий аҳволнинг ёмонлашиши (чарчоқлик, тана вазнининг пасайиши ва иситма) киради. Ўпканинг интерстициал касаллигига шубҳа туғилганда статинлар билан даволашни тўхтатиш керак.

Тўлдиргичлар

Аторвакор® препарати таркибида лактоза мавжуд. Баъзи шакарларни ўзлаштираолмаслиги аниқланганда, ушбу дори воситасини қабул қилишдан олдин шифокор билан маслаҳатлашиш керак.

Аторвакор® дори воситаси 1 ммоль/доза натрийдан кам, яъни деярли натрийдан холи.

Гиперхолестеринемия туфайли атеросклеротик қон томир касалликлари ривожланиш хавфи сезиларли даражада ошган пациентлар учун липидни модификация қилувчи дорилар билан даволаш мажмуавий даволашнинг таркибий қисмларидан бири бўлиши керак. Тўйинган ёғлар ва холестеринни истеъмол қилишни чеклайдиган парҳезга риоя қилиш, шунингдек, бошқа дори-дармонсиз чора-тадбирлар натижаси етарли бўлмаганда, дори-дармон давоси парҳезга қўшимча сифатида тавсия этилади. Юрак ишемик касаллиги ёки юрак ишемик касаллиги ривожланишининг бир нечта хавф омиллари бўлган пациентларга Аторвакор® препаратини парҳезга риоя қилиш билан бир вақтда қабул қилишни бошлаш мумкин.

Қўллашни чеклаш

Липопротеинлар томонидан меъёрдан асосий оғиш хиломикронлар (Фредриксон таснифи бўйича I ва V типлари) даражасининг ошиши бўлган шароитда Аторвакор® ўрганилмаган. Кам ҳолларда статинлар "de novo" ни келтириб чиқариши ёки аллақачон мавжуд бўлган гравис миастенияси ёки кўз миастениясини кучайтириши ҳақида хабар берилган ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг). Касаллик белгилари кучайганда Аторвакор дори воситасини қабул қилишни тўхтатиш керак. Худди шу ёки бошқа статинни такрорий қўллашда қайталанишлар ҳақида хабар берилган.

Болалар учун қўллашдаги чекловлар

Аторвастатин билан даволашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия билан касалланган 10 ёшгача бўлган болаларда аниқланмаган.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик

Аторвакор® ҳомиладор аёлларга қўлланилмайди, чунки уни ҳомиладор аёлларга қўллашнинг хавфсизлиги аниқланмаган ва ҳомиладорлик даврида липидларни

камайтирувчи дориларни қабул қилишнинг аниқ фойдаси йўқ. ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари холестерин синтезини ва, эҳтимол, холестерин ҳосилалари бўлган бошқа биологик фаол моддалар синтезини пасайтиргани сабабли, Аторвакор® ҳомилага салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Аторвакор® дори воситасини қабул қилиш ҳомиладорлик аниқланиши биланоқ тўхтатилиши керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Кўрсатилган популяция учун сезиларли туғма нуқсонлар ва ҳомила тушишининг тахминий фон хавфи номаълум. АҚШ умумий популяциясида клиник жиҳатдан тан олинган ҳомиладорликларда сезиларли туғма нуқсонлар ва ҳомила тушишининг тахминий фон хавфи мос равишда 2-4% ва 15-20% ни ташкил қилади.

Контрацепция

Аторвакор® препарати ҳомиладор аёл томонидан қўлланилганда ҳомилага зарар етказиши мумкин. Репродуктив ёшдаги аёллар ушбу дори воситасини қўллашда самарали контрацепция зарурлиги тўғрисида хабардор қилиниши керак.

Клиник маълумотлар

Обсервацион тадқиқотлар, мета-таҳлиллар ва кальций аторвастатинни қўллашнинг клиник ҳолатлари бўйича чоп этилган чекланган маълумотлар жиддий туғма малформациялар ёки ҳомила тушиши хавфининг ошишини кўрсатмади.

ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларининг ҳомила ичи таъсиридан кейин туғма аномалиялар ҳақида кам ҳолларда хабарлар мавжуд. Симвастатин ёки ловастатин билан даволанган аёлларда тахминан 100 та ҳомиладорлик ҳолатини истиқболли кузатиш шуни кўрсатдики, ҳомиланинг туғма аномалиялари, ҳомила тушиши ва она қорнида ўлим/ўлик туғилиш ҳолатларининг учраш тез-тезлиги умумий аҳоли учун кутилган учраш тез-тезлигидан ошмаган. Ҳолатлар сони ҳомила ривожланишининг туғма аномалияларининг фон учраш тез-тезлигига нисбатан $\geq 3-4$ барабар ошишини истисно қилиш учун етарли. Проспектив кузатувда бўлган ҳомиладор аёлларнинг 89 фоизда препарат билан даволаш ҳомиладорликдан олдин бошланган ва ҳомиладорлик аниқлангандан кейин биринчи уч ойлигида тўхтатилган.

Эмизиш даври

Кўкрак билан эмизиш пайтида Аторвакор®ни қўллаш мумкин эмас. Препаратнинг эмизикли болага ёки лактацияга таъсири ҳақида маълумот йўқ. Аторвастатин кўкрак сутига кириши номаълум, аммо ушбу синфга мансуб бошқа дори воситаси кўкрак сутига кириши кўрсатилган; каламушлар сутида аторвастатин мавжуд. Статинлар эмизикли болаларда жиддий нохуш реакцияларни келтириб чиқариши мумкинлиги сабабли, Аторвакор® билан даволанишга муҳтож бўлган аёлларни эмизмаслик керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Дори воситаси автотранспортни бошқаришда ёки бошқа механизмлар билан ишлашда реакция тезлигига жуда кам таъсир кўрсатади.

Дозани ошириб юборилиши

Аторвакор® препарати дозасини ошириб юборишнинг ўзига хос давоси мавжуд эмас. Доза ошиб кетганда пациентни симптоматик даволаш ва зарур бўлганда тутиб турувчи воситаларни қўллаш керак. Препаратнинг қон плазмаси оксиллари билан юқори даражада боғланиши туфайли, гемодиализ ёрдамида Аторвакор® препарати клиренси сезиларли даражада ошишини кутмаслик керак.

Чиқарилиш шакли

10 таблеткадан блистерда. 3 тадан блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга ўрамда жойланади.

Сақлаш шароити

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, оригинал ўрамда сақлансин.
Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

"Фармак" АЖ. Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўч., 63

Ишлаб чиқарувчининг жойлашган жойи ва унинг фаолиятни амалга ошириш жойи манзили

Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўч., 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:

"Фармак" АЖнинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

Ўзбекистон Республикаси, 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек тум., Зиёлилар кўч., 12а,
1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел: +998 (55) 512-77-13