

## ТИББИЙ ФОЙДАЛАНИШ БЎЙИЧА ЙЎРИҚНОМА АТОРВАКОР®

**Препаратнинг савдо номи:** Аторвакор®

**Фаол модда (МНН):** аторвастатин (atorvastatin)

**Дори шакли:** плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

**Таркиби:**

*фаол модда:* аторвастатин;

1 таблеткада 43,28 мг аторвастатин кальсий ёки 100% моддага асосланган 86,56 мг (бу 40 мг ёки 80 мг аторвастатинга эквивалент) мавжуд;

*ёрдамчи моддалар:* кальсий карбонат; лактоза, моногидрат; микрокристаллин целлюлоза; кроскармеллоза натрий; полисорбат 80; гидроксипропилтцеллюлоза; магний стеарати; Opadry II 85F18422 white (поливинил спирт, полиэтилен гликол, талк, титан диоксиди (E 171)).

**Таъриф:** икки томонлама юзаси қавариқ бўлган думалоқ таблеткалар, плёнка билан қопланган, оқ ёки деярли оқ.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** гиполипидемик дорилар. Гипоколестеролемик ва гипотриглицеридмик дорилар. ХМГ-СоА редуктаза ингибиторлари.

**АТХ коди:** C10AA05

### Фармакологик хусусиятлари

#### Фармакодинамикаси

Аторвакор® - липидларни камайтирадиган синтетик дори. Аторвастатин 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза (ХМГ-СоА редуктаза) ингибитори ҳисобланади. Бу фермент ХМГ-СоА нинг мевалонатга айланишини катализлайди, холестерин биосинтезидаги бошланғич ва тезликни чекловчи босқичда ишлайди.

Аторвакор® 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А нинг мевалонатга, стеролларнинг, шу жумладан холестериннинг кашшофи бўлган конверсия тезлигини белгилайдиган ХМГ-СоА редуктазасининг танланган рақобатбардош ингибиторидир.

Хайвон моделларида аторвастатин қон плазмасидаги холестерин ва липопротеин даражасини пасайтиради, бу жигарда ХМГ-СоА редуктаза ва холестерин синтезини ингибиторлайди ва ЛДЛ ни қабул қилиш ва катаболизмни кучайтириш учун хужайра юзасида жигар паст зичликдаги липопротеин (ЛДЛ) ретсепторлари сонини оширади; Аторвастатин шунингдек, ЛДЛ ишлаб чиқаришни ва бу заррачалар сонини камайтиради.

Аторвастатин, унинг баъзи метаболитлари каби, одамларда фармакологик фаолдир. Аторвастатиннинг асосий таъсир қилиш жойи холестерин синтезида ва ЛДЛ клиренсида катта рол ўйнайдиган жигардир. Дори дозаси, тизимли дори концентрациясидан фарқли ўлароқ, ЛДЛ-С даражасининг пасайиши билан яхшироқ боғлиқдир. Препаратнинг дозасини индивидуал танлаш терапевтик таъсирга қараб амалга оширилиши керак («Қўллаш усули ва дозалари» бўлимига қаранг).

#### Фармакокинетика

**Сўрилиш.** Оғиз орқали қабул қилинганидан кейин аторвастатин тез сўрилади. Қон плазмасидаги максимал концентрацияга ( $C_{max}$ ) 1-2 соат ичида эришилади. Сўрилиш даражаси дозага мутаносиб равишда ортади. Аторвастатиннинг (бошланғич дори) мутлак биология мавжудлик тахминан 14% ни, ХМГ-СоА редуктаза ингибитив фаоллигининг тизимли биологик мавжудлик тахминан 30% ни ташкил қилади. Препаратнинг паст тизимли мавжудлиги ошқозон-ичак шиллиқ қаватида тизимдан олдинги тозалаш ва/ёки жигарда тизимдан олдинги биотрансформация билан боғлиқ. Озиқ-овқат  $C_{max}$  ва AUC



кўрсаткичларига қараб, препаратнинг сўрилиш тезлиги ва даражасини мос равишда тахминан 25% ва 9% га камайтирса ҳам, аторвастатин овқат билан ёки алоҳида қабул қилинганидан қатъи назар, ЛДЛ-С нинг пасайиши айнан шундай бўлади. Аторвастатинни кечкурун қабул қилганда, унинг плазма концентрацияси эрталаб қабул қилинганидан пастроқ эди ( $C_{\max}$  ва AUC учун тахминан 30%). Бироқ, ЛДЛ-С даражасининг пасайиши препаратни қабул қилиш вақтидан қатъи назар, бир хил бўлади («Қўллаш усули ва дозалари» бўлимига қаранг).

**Тарқатилиши.** Аторвастатиннинг ўртача тарқалиш ҳажми тахминан 381 литрни ташкил қилади. Препаратнинг 98% дан ортиғи қон плазмаси оқсиллари билан боғланади. Қон / плазма концентрацияси нисбати тахминан 0,25 бўлса, препаратнинг қизил қон таначаларига заиф кириб боришини кўрсатади. Ҳайвонларни ўрганиш маълумотларига асосланиб, аторвастатиннинг она сутига ўтиши мумкинлигига ишонишади («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» ва «Махсус кўрсатмалар» бўлимларига қаранг).

**Метаболизм.** Аторвастатин орто- ва парагидроксилланган ҳосилалар ва турли бета-оксидланиш маҳсулотларига кенг метаболланади. *In vitro* тадқиқотларида орто- ва парагидроксилланган метаболитлар томонидан ГМГ-СоА редуктаза инхибицияси аторвастатин билан инхибицияга тенг. ГМГ-СоА редуктазага қарши айланма инхибитив фаоллигининг тахминан 70% фаол метаболитлар билан боғлиқ. *In vitro* тадқиқотлар аторвастатиннинг Р450 3А4 (СYP 3А4), ситохроми билан метаболизмининг муҳимлигини кўрсатади, бу изоэнзимнинг маълум ингибитори бўлган эритроцитсин билан бир вақтда қўллангандан кейин инсон плазмасида аторвастатин концентрациясининг ошишига мос келади («Дори воситаларининг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг).

**Чиқарилиши.** Аторвастатин ва унинг метаболитлари асосан жигар ва ёки жигардан ташқари метаболизмдан сўнг ўт билан чиқарилади, аммо препарат энтерогепатик рециркуляцияга ўтмайди. Аторвастатиннинг инсон плазмасидан ўртача яримпарчаланиш даври тахминан 14 соатга ташкил қилади, аммо фаол метаболитларнинг таъсири туфайли ГМГ-СоА редуктаза ингибитив фаоллигининг ярим умри 20-30 соатни ташкил қилади. Препаратни оғиз орқали юборишдан кейин дозанинг 2% дан камроғи сийдик билан чиқарилади.

#### **Беморларнинг махсус гуруҳлари**

**Кекса ёшдаги беморлар.** Аторвастатиннинг плазма концентрацияси соғлом кекса кўнгиллиларда (65 ёш ва ундан юқори) ёш беморларга қараганда юқори ( $C_{\max}$  учун тахминан 40% ва AUC учун 30%). Клиник маълумотлар кекса беморларда препаратнинг ҳар қандай дозасини қўллашда ёш беморларга нисбатан ЛДЛ холестериннинг кўпроқ пасайишини кўрсатади («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).

**Болалар.** Болаларда аторвастатиннинг тахминий оғиз орқали қабул қилинган клиренси тана вазни бўйича аллометрик тарзда ўлчанганида катталардагига ўхшашлиги аниқланди, чунки тана вазни аторвастатиннинг популяция фармакокинетик моделидаги ягона муҳим ковариат бўлиб, унда гетерозиготли оилавий гиперхолестеролемиyasi бўлган болалар (ёшлар) киритилган. 10 дан 17 гача). йил,  $n=29$ ), очиқ ёрлиқли 8 ҳафталик тадқиқотда.

**Жинс.** Аёлларнинг қон плазмасидаги аторвастатин концентрацияси эркекларнинг қон плазмасидаги концентрациясидан фарқ қилади ( $C_{\max}$  тахминан 20% юқори ва AUC 10% паст). Бироқ, эркеклар ва аёлларда аторвастатинни қўллашда ЛДЛ-С даражасининг пасайишида клиник жиҳатдан сезиларли фарқ йўқ.

**Буйрак дисфункциyasi.** Буйрак касаллиги қон плазмасидаги аторвастатин концентрациясига ёки ЛДЛ-С нинг пасайишига таъсир қилмайди, шунинг учун буйрак функцияси бузилган беморларда препаратнинг дозасини тўғирлаш талаб этилмайди («Махсус кўрсатмалар» ва «Қўллаш усули» бўлимларига қаранг)).

**Гемодиализ.** Буйрак етишмовчилигининг охириги босқичи бўлган беморларда тадқиқотлар ўтказилмаган бўлса-да, гемодиализ аторвастатиннинг клиренсини сезиларли даражада оширмайди, чунки у плазма оқсиллари билан кенг боғланади.

**Жигар етишмовчилиги.** Сурункали алкоғолли жигар касаллиги бўлган беморларда аторвастатиннинг плазма концентрацияси сезиларли даражада ошади. Чайлд -Пью шкаласи

бўйича жигар касаллиги А класс бўлган беморларда  $C_{max}$  ва AUC қийматлари 4 барабар юқори. Чайлд -Пью шкаласи бўйича Б тоифали жигар касаллиги бўлган беморларда  $C_{max}$  ва AUC мос равишда тахминан 16 ва 11 марта ошади (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар” бўлимига қаранг).

Дори воситаларининг ўзаро таъсирини ўрганиш. Аторвастатин жигар ташувчиларининг, ОАТР1В1 ва ОАТР1В3 ташувчиларининг субстрати ҳисобланади. Аторвастатин метаболитлари ОАТР1В1нинг субстратлари ҳисобланади. Аторвастатин, шунингдек, аторвастатиннинг ичакдан сўрилишини ва сафро клиренсини чеклаши мумкин бўлган кўкрак беи саратонига чидамлилиқ оксилининг (BCRP) оқим ташувчисининг субстрати сифатида аниқланган.

1-жадвал

Бир вақтнинг ўзида қўлланиладиган дориларнинг аторвастатиннинг фармакокинетикасига таъсири.

| Биргаликда ишлатиладиган дорилар ва дозалаш режими                                  | Аторвастатин                           |               |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|-------------------|
|                                                                                     | Доза (мг)                              | AUC ва нисбат | $C_{max}$ нисбати |
| # Циелоспорин 5,2 мг/кг/кун, барқарср доза                                          | 28 кун давомида кунига бир марта 10 мг | 8.69          | 10.66             |
| # Типранавир 500 мг кунига икки марта/ритонавир 200 мг кунига икки марта, 7 кун     | 10 мг, бир марталик доза               | 9.36          | 8.58              |
| # Глосепревир 400 мг кунига бир марта / пибрентасвир 120 мг кунига бир марта, 7 кун | 7 кун давомида кунига бир марта 10 мг  | 8.28          | 22.00             |
| # Теллапревир 750 мг ҳар 8 соатда, 10 кунда                                         | 20 мг, бир марталик доза               | 7.88          | 10.60             |
| #, ‡ Сақвинавир 400 мг кунига икки марта/ритонавир 400 мг кунига икки марта, 15 кун | 4 кун давомида кунига бир марта 40 мг  | 3.93          | 4.31              |
| # Элбасвир кунига бир марта 50 мг/гразопревир 200 мг кунига бир марта, 13 кун       | 10 мг, бир марталик доза               | 1.94          | 4.34              |
| # Симепревир 150 мг дан кунига бир марта, 10 кун                                    | 40 мг, бир марталик доза               | 2.12          | 1.70              |
| # Кларитромитсин 500 мг дан кунига 2 марта, 9 кун                                   | 8 кун давомида кунига бир марта 80 мг  | 4.54          | 5.38              |
| # Дарунавир 300 мг кунига икки марта/ритонавир 100 мг кунига икки марта, 9 кун      | 4 кун давомида кунига бир марта 10 мг  | 3.45          | 2.25              |
| # Итраконазол 200 мг дан кунига бир марта, 4 кун                                    | 40 мг, бир марталик доза               | 3.32          | 1.20              |
| Летермевир 480 мг кунига бир марта, 10 кун                                          | 20 мг, бир марталик доза               | 3.29          | 2.17              |
| # Фосампренавир 700 мг кунига 2 марта/ритонавир 100 мг кунига 2 марта, 14 кун       | 4 кун давомида кунига бир марта 10 мг  | 2.53          | 2.84              |



|                                                                                  |                                          |                                   |        |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| # Фосампренавир 1400 мг дан кунига 2 марта, 14 кун                               | 4 кун давомида кунига бир марта 10 мг    | 2.30                              | 4.04   |
| # Нелфнавир 1250 мг дан кунига 2 марта, 14 кун                                   | 28 кун давомида кунига бир марта 10 мг   | 1.74                              | 2.22   |
| # Грейпфрут шарбати, кунига бир марта 240 мл*                                    | 40 мг дан кунига 1 марта                 | 1.37                              | 1.16   |
| Дилтиазем 240 мг дан кунига бир марта, 28 кун                                    | 40 мг дан кунига 1 марта                 | 1.51                              | 1.00   |
| Эритроцитсин 500 мг дан кунига 4 марта, 7 кун                                    | 10 мг дан кунига 1 марта                 | 1.33                              | 1.38   |
| Амлодипин 10 мг, бир марталик                                                    | 80 мг дан кунига 1 марта                 | 1.18                              | 0,91   |
| Циметидин 300 мг дан кунига 4 марта, 2 ҳафта                                     | 2 ҳафта давомида кунига бир марта 10 мг  | 1.00                              | 0,89   |
| Колестипол 10 мг дан кунига икки марта, 28 ҳафта                                 | 28 ҳафта давомида кунига бир марта 40 мг | қўлланилмайди, қўллаб бўлмайдиган | 0,74** |
| Маалокс ТС® 30 мл дан кунига 4 марта, 17 кун                                     | 15 кун давомида кунига 1 марта 10 мг     | 0,66                              | 0,67   |
| Эфавиренз 600 мг дан кунига бир марта, 14 кун                                    | 3 кун давомида 10 мг                     | 0,59                              | 1.01   |
| # Рифампин 600 мг дан кунига бир марта, 7 кун (бир вақтнинг ўзида қўлланганда) † | 40 мг дан кунига 1 марта                 | 1.12                              | 2.90   |
| # Рифемпин 600 мг кунига бир марта, 5 кун (алоҳида дозаларда) †                  | 40 мг дан кунига 1 марта                 | 0,20                              | 0,60   |
| # Гемфиброзил 600 мг дан кунига 2 марта, 7 кун                                   | 40 мг дан кунига 1 марта                 | 1.35                              | 1.00   |
| # Фенофибрат 160 мг дан кунига бир марта, 7 кун                                  | 40 мг дан кунига 1 марта                 | 1.03                              | 1.02   |
| # Боцегревир 800 мг дан кунига 3 марта, 7 кун                                    | 40 мг дан кунига 1 марта                 | 2.32                              | 2.66   |

& Даволаш усуллари бўйича ўзаро боғлиқлик (препаратни аторвастатин билан бир вақтда қўллаш ва фақат аторвастатинни қўллаш).

# Клиник аҳамияти ҳақида маълумот олиш учун “Дори воситаларининг ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимларига қаранг .

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

\*\* Доза қабул қилингандан кейин 8-16 соат ўтгач олинган битта намунага асосланган нисбат.

† Рифампиннинг икки томонлама ўзаро таъсир механизми туфайли аторвастатинни рифампин билан бир вақтда қўллаш тавсия этилади, чунки рифампинни қўллашдан кейин аторвастатинни кечиктириш плазмадаги аторвастатин концентрациясининг сезиларли пасайиши билан боғлиқлиги кўрсатилган.

‡ Ушбу тадқиқотда саквинавир + ритонавирнинг комбинацияланган дозаси клиник жиҳатдан қўлланиладиган доза эмас. Клиник шароитда қўлланганда аторвастатин таъсирининг ошиши ушбу тадқиқотда кузатилганидан юқори бўлиши мумкин. Шунинг учун препаратни энг кам талаб қилинадиган дозада эҳтиёткорлик билан ишлатиш керак.

жадвал 2

Аторвастатиннинг бир вақтда қўлланиладиган дориларнинг фармакокинетикасига таъсири

|              |                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------|
| Аторвастатин | Бир вақтнинг ўзида ишлатиладиган дори ва дозалаш режими |
|--------------|---------------------------------------------------------|



|                                        | Доза (мг)                                                                                      | AUC ва нисбат | C <sub>max</sub> нисбати |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------|
| 15 кун давомида кунига 1 марта 80 мг   | Антипирин 600 мг, бир марта                                                                    | 1.03          | 0,89                     |
| 14 кун давомида кунига бир марта 80 мг | # Дигоксин 0,25 мг дан кунига бир марта, 20 кун                                                | 1.15          | 1.20                     |
| 22 кун давомида кунига бир марта 40 мг | Оғиз контратсептивлари кунига 1 марта, 2 ой:<br>- норетистерон 1 мг<br>-этинилэстрадиол 35 мкг | 1.28<br>1.19  | 1.23<br>1.30             |
| 10 мг дан кунига 1 марта               | Типранавир кунига икки марта 500 мг/ритонавир 200 мг кунига икки марта, 7 кун                  | 1.08          | 0,96                     |
| 4 кун давомида кунига бир марта 10 мг  | Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней                                                  | 0,73          | 0,82                     |
| 4 кун давомида кунига бир марта 10 мг  | Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней                   | 0,99          | 0,94                     |

# Клиник аҳамияти учун «Дори воситаларининг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг.

### Қўллаш учун кўрсатмалар

*Катталардаги юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш*

Клиник жиҳатдан аҳамиятли коронар артерия касаллиги бўлмаган, аммо ёши, чекиш, гипертензия, паст зичликдаги липопротеин (ХДЛ) даражаси ёки оилада эрта коронар артер касаллиги тарихи каби коронар артер касаллиги учун кўплаб хавф омиллари бўлган катталар учун Аторвакор® кўрсатилган:

- миокард инфаркти хавфини камайтириш;
- инсульт хавфини камайтириш;
- реваскуляризация жараёнлари ва ангина пекторисининг хавфини камайтириш.

2-тоифа қандли диабет билан оғриган ва клиник жиҳатдан аҳамиятли коронар артер касаллиги бўлмаган, аммо коронар артер касаллиги учун кўплаб хавф омиллари, масалан, ретинопатия, албуминурия, чекиш ёки гипертензия бўлган катталар учун Аторвакор® қуйидагилар учун кўрсатилади:

- миокард инфаркти хавфини камайтириш;
- инсульт хавфини камайтириш.

Клиник жиҳатдан аҳамиятли коронар артерия касаллиги бўлган катта ёшли беморлар учун Аторвакор® қуйидагилар учун кўрсатилади:

- ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти хавфини камайтириш;
- ўлимга олиб келмайдиган ва ўлимга олиб келадиган инсульт хавфини камайтириш;
- реваскуляризация жараёнлари хавфини камайтириш;
- конжестив юрак етишмовчилиги туфайли касалхонага ётқизиш хавфини камайтириш;
- ангина пекторис хавфини камайтириш.

*Катта ёшли беморларда гиперлипидемия*

- Юқори умумий холестерин, ЛДЛ холестерин, аполипопротеин В ва

триглитсеридларни камайтириш ва бирламчи гиперхолестеролемиа (гетерозиготли оилавий ва оилавий бўлмаган) ва аралаш дислипидемиа (Фредриксон IIa ва IIb типлари) бўлган беморларда ХДЛ-С даражасини ошириш учун парҳезга қўшимча сифатида.

- Қон зардобдаги триглитсеридлар даражаси юқори бўлган беморларни даволаш учун парҳезга қўшимча сифатида (Фредриксон III тури).

- Бирламчи дисбеталипопротеинемиа билан оғриган беморларни даволаш учун (Фредриксон таснифи бўйича III-тоифа) парҳез етарли даражада самарали бўлмаган ҳолларда.

- Гомозиготли оилавий гиперхолестеролемиа билан оғриган беморларда умумий холестерин ва ЛДЛ-С ни камайтириш учун бошқа липидларни камайтирадиган даволаш усуллари (масалан, ЛДЛ аферези) қўшимча сифатида ёки бундай даволаш усуллари мавжуд бўлмаганда.

#### *Болаларда*

- 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда умумий холестерин, ЛДЛ-С ва аполипопротеин В ни камайтириш учун парҳезга қўшимча сифатида, агар тегишли парҳез терапиясидан сўнг, тест натижалари қуйидагича бўлса:

а) ЛДЛ холестерин  $\geq 190$  мг/дЛ (4,91 ммол/Л) бўлиб қолади ёки

б) ЛДЛ холестерин  $\geq 160$  мг/дЛ (4,14 ммол/л) ва:

- эрта юрак-қон томир касалликларининг оилавий тарихи ёки
- педиатрик беморда юрак-қон томир касалликлари учун икки ёки ундан ортиқ бошқа хавф омиллари.

### **Қўллаш усули ва дозалари**

#### *Гиперлипидемиа ва аралаш дислипидемиа*

Аторвакёр®нинг тавсия этилган бошланғич дозаси кунига 1 марта 10 ёки 20 мг ни ташкил қилади. ЛДЛ-С даражасини сезиларли даражада камайтиришни талаб қиладиган беморлар учун (кўпроқ 45 %), терапияни кунига бир марта 40 мг дозадан бошлаш мумкин. Аторвакёр®нинг дозалари диапазони кунига бир марта 10 дан 80 мг гача. Препаратни ҳар қандай вақтда ва овқатланишдан қатъи назар, битта дозада олиш мумкин. Аторвакёр®нинг бошланғич ва парваришlash дозалари даволаниш мақсади ва жавобга қараб индивидуаллаштирилиши керак. Даволаниш бошланганидан кейин ва/ёки Аторвакёр® дозасини титрлашдан сўнг, липидлар даражасини 2-4 ҳафта давомида таҳлил қилиш ва шунга мос равишда дозани тўғирлаш керак.

#### *10 - 17 ёшдаги педиатрик беморларда гетерозиготли оилавий гиперхолестеролемиа*

Аторвакёр®нинг тавсия этилган бошланғич дозаси кунига 10 мг ни ташкил қилади; Тавсия этилган максимал дозаси кунига 20 мг ни ташкил қилади (бу беморлар гуруҳида препаратнинг 20 мг дан ортиқ дозалари ўрганилмаган). Препаратнинг дозалари даволаш мақсадига мувофиқ алоҳида белгиланиши керак. Дозани мослаш 4 ҳафта ёки ундан кўпроқ вақт оралиғида амалга оширилиши керак.

#### *Гомозиготли оилавий гиперхолестеролемиа*

Аторвакёр®нинг дозаси кунига 10 дан 80 мг гача. Аторвакёр липидларни камайтирадиган бошқа муолажаларга (масалан, ЛДЛ аферези) қўшимча сифатида ёки липидларни камайтирадиган муолажалар мавжуд бўлмаганда қўлланилиши керак.

#### *Бир вақтнинг ўзида липидларни камайтирадиган терапия*

Аторвакёр® сафро кислотаси секвестрлари билан ишлатилиши мумкин. ГМГ-КоА редуктаза ингибиторлари (статинлар) ва фибратлар комбинацияси одатда эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак («Махсус кўрсатмалар», «Дори воситаларининг ўзаро таъсири» бўлимларига қаранг ).

#### *Буйрак еттишмовчилиги бўлган беморлар учун дозалар*

Аторвакёр® препаратининг концентрациясига ёки ЛДЛ - С даражасининг пасайишига таъсир қилмайди, шунинг учун буйрак функцияси бузилган беморлар учун препаратнинг дозасини мослаш талаб этилмайди ( «Махсус кўрсатмалар», «Фармакокинетика»



бўлимларига қаранг).

*Циклоспорин, кларитромицин, итраконазол ёки баъзи протеаз ингибиторларини қабул қиладиган беморлар учун дозалаш*

Циклоспорин ёки ОИВ протеаза ингибиторларини (тиранавир + ритонавир) ёки гепатит С вируси протеаза ингибиторини глекапревир + пибрентасвир ёки летермовирни циклоспорин билан бир вақтда қўллаган беморларда Аторвакор билан даволашдан кечиш керак. Лэпинавир + ритонавирни қабул қиладиган ОИВ билан касалланган беморларда Аторвакор®ни талаб қилинадиган энг паст дозада қўллаш керак. Кларитромицин, итраконазол, элбасвир + гразопревир қабул қиладиган беморлар ва саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир ёки летермовир биргаликда қабул қилувчи ОИВ билан касалланган беморлар учун Аторвасорнинг терапевтик дозаси 20 мг билан чекланиши керак. Аторвакор® нинг энг кам талаб қилинадиган дозасини қўллашни таъминлаш учун клиник текширувлар тавсия этилади. ОИВ протеаз ингибитори нелфинавирни қабул қилган беморлар учун Аторвакор билан даволаш 40 мг доза билан чекланиши керак. Аторвастатинни бошқа протеаз ингибиторлари билан бир вақтда буюрганда, Аторвакор® препаратининг энг паст талаб қилинадиган дозасини қўллашни таъминлаш учун тегишли клиник текширувлар тавсия этилади. («Махсус кўрсатмалар» ва «Дорилар билан ўзаро таъсири» бўлимига қаранг).

*Болалар*

*Гетерозиготли оилавий гиперхолестеролемия*

Аторвастатиннинг хавфсизлиги ва самарадорлиги 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган, гетерозиготли оилавий гиперхолестеролемиyasi бўлган болалар учун пархезга қўшимча равишда умумий холестерин, ЛДЛ ва аполипопротеин Б даражасини пасайтириш учун аниқланган, агар пархез терапиясига этарли уринишдан сўнг. қуйидагилар қайд этилади:

- ЛДЛ холестерин  $\geq 190$  мг/дл (4,91 ммол/л) ёки
- ЛДЛ холестерин  $\geq 160$  мг/дл (4,14 ммол/л) ва
- биринчи ёки иккинчи даражали қариндошларда оилавий гиперхолестеролемия ёки эрта юрак-қон томир касалликларининг оилавий тарихи ёки
- юрак-қон томир касалликлари учун икки ёки ундан ортиқ бошқа хавф омиллари мавжуд.

Аторвастатинни қўллаш бўйича кўрсатмалар тадқиқотлар асосида тасдиқланган:

- 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган 187 нафар ҳайз кўрган ўғил ва қиз болаларда 6 ой давом этган платсебо-назоратли клиник синов. Кунига 10 мг ёки 20 мг аторвастатинни қабул қилган беморларда платсебо билан даволанган беморларга нисбатан одатда ўхшаш ножўя реакциялар мавжуд эди. Ушбу кичик назорат остида ўтказилган тадқиқотда препаратнинг ўғил болаларнинг бўйи ёки балогат ёшига ёки қизлардаги ҳайз даврининг давомийлигига сезиларли таъсири йўқ.

- Гетерозиготли оилавий гиперхолестеролемия билан оғриган 10 ёшдан 15 ёшгача бўлган 153 нафар болаларнинг ЛДЛ холестериннинг мақсадли даражаси  $<130$  мг/дл (3,36 ммол/л) га эришиш учун дозаси бўйича титрланган уч йиллик, очик, назоратсиз тадқиқот. Аторвастатиннинг ЛДЛ холестерин даражасини пасайтиришдаги хавфсизлиги ва самарадорлиги, одатда, назоратсиз тадқиқот режасининг чекланганлигига қарамай, катталардаги беморларда кузатилганига мос келади.

Қизлар ҳайз кўриш бошланганидан кейин, агар улар учун мос бўлса, контрацепция ҳақида маслаҳат беришлари керак.

Болаликда бошланган аторвастатин терапиясининг катталардаги касалланиш ва ўлимни камайтириш учун узоқ муддатли самарадорлиги аниқланмаган.

Гетерозиготли оилавий гиперхолестеролемиyasi бўлган 10 ёшгача бўлган болаларда аторвастатин терапиясининг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

*Гомозиготли оилавий гиперхолестеролемия*

Препаратнинг 1 йил давомида кунига 80 мг гача бўлган дозаларда клиник самарадорлиги 8 болани ўз ичига олган гомозиготли оилавий гиперхолестеролемия билан оғриган

беморларда назоратсиз тадқиқотда баҳоланди.

### Ножўя таъсирлари

Клиник тадқиқотлар турли хил шароитларда ўтказилганлиги сабабли, препаратнинг клиник тадқиқотларида кузатилган ножўя таъсирлари тез-тезлигини бошқа препаратнинг клиник тадқиқотлари давомида олинган кўрсаткичлар билан бевосита таққослаб бўлмайди ва клиник амалиётда кузатилган тез-тезлигини акс эттирмаслиги мумкин.

Аторвастатиннинг платсебо-назоратли клиник синовлари маълумотлар базасида 16 066 бемор (8 755 аторвастатин ва 7 311 платсебо; 10-93 ёш оралиғи, 39% аёллар; 91% европеоид, 3% негр-ид, 2% монголоид, 4% - бошқа) даволашнинг ўртача давомийлиги 53 ҳафта бўлганида, аторвастатинни қабул қилган беморларнинг 9,7 фоизи ва платсебо қабул қилган беморларнинг 9,5 фоизи препаратга сабаб бўлишидан қатъи назар, салбий реакциялар туфайли препаратни қабул қилишни тўхтатдилар. Аторвастатин билан даволанган беморларда энг кўп учрайдиган бешта ножўя реакциялар қайд этилган, бу препаратни тўхтатишга олиб келди ва платсебо гуруҳига қараганда юқори тезликда содир бўлди. миалгия (0,7%), диарея (0,5%), кўнгил айланиши (0,4%), аланин аминотрансфераза (АЛТ) (0,4%) ва жигар ферментларининг (0,4%) ортиши.

Платсебо-назорат остидаги тадқиқотларда (n=8755) аторвастатинни қабул қилган беморларда, сабабидан қатъи назар, энг кўп кузатилган ножўя таъсирлар (тез-тезлиги > 2% ва плацебо гуруҳидагига нисбатан юқори) куйидагилар эди: назофарингит (8,3%), артралгия (6,9%), диарея (6,8%), оёқ-қўлларда оғриқ (6,0%), сийдик йўллари инфекциялари (5,7%).

4-жадвалда платсебо-назорат остидаги 17 та тадқиқотда аторвастатин (n=8755) билан даволанган беморларда 2% дан юқори ва платсебо билан солиштирганда юқори частотада қайд этилган, сабабий боғлиқликдан қатъи назар, клиник ножўя реакциялар жамланган.

4-жадвал

Аторвастатинни ҳар қандай дозада қабул қилган беморларнинг 2% дан ортиқ клиник ножўя таъсирлари, сабабий боғлиқликдан қатъи назар, платсебога қараганда тез-тез юқори бўлган (беморларнинг %).

| Салбий реакция*                         | Ҳар қандай доза, n=8755 | 10 мг, n=3908 | 20 мг, n=188 | 40 мг, n=604 | 80 мг, n=4055 | Платсебо, 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              |
| Оёқларда оғриқ                          | 6                       | 8.5           | 3.7          | 9.3          | 3.1           | 5.9              |
| Сийдик чиқариш йўлларидаги 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 айланиши                         | 4                       | 3.7           | 3.7          | 7.1          | 3.8           | 3.5              |
| Мушак-скелет тизимининг оғриғи          | 3.8                     | 5.2           | 3.2          | 5.1          | 2.3           | 3.6              |
| Мушакларнинг 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              |
| Фарингитларингеал оғриқ                 | 2.3                     | 3.9           | 1.6          | 2.8          | 0,7           | 2.1              |

\* Аторвастатинни исталган дозада қабул қилган беморларнинг > 2% да ножўя таъсирлари тез-тезлиги платсебо гуруҳидагига қараганда юқори бўлган.



Платсебс-назорат остидаги тадқиқотлар давомида қайд этилган бошқа ножўя таъсирлар қуйидагиларни ўз ичига олади:

*Умумий ножўя таъсирлар:* безовталиқ ҳисси, пирексия.

*Ошқозон-ичак тизими:* ошқозон-ичак тизимида ноқулайлик, белчинг, метеоризм, гепатит, холестаз.

*Таянч-ҳаракат тизимидан:* мушак-скелет тизимининг оғриғи, мушакларнинг чарчоқланиши, бўйин оғриғи, бўғимларнинг шишиши, тендинопатия (баъзида тендон ёрилиши билан мураккаблашади).

*Метаболизм ва овқатланиш:* трансаминазаларнинг кўпайиши, жигар функциясининг бузилиши; қондаги гидроксиди фосфатаза даражасининг ошиши; СПК фаоллигини ошириш; гипергликемия.

*Асаб тизимидан:* даҳшатли тушлар.

*Нафас олиш тизимидан:* бурундан қон кетиш.

*Тери ва унинг тўқималари:* уялар.

*Кўриш органларидан:* хира кўриш, кўриш қобилятини сусайиши.

*Эшитиш ва мувозанат органларидан:* тиннитус.

*Сийдик чиқариш тизими:* лейкоцитурия.

*Репродуктив тизим ва сут безлари томонидан:* гинекомастия.

Ножўя таъсирларнинг тез-тезлиги қуйидагича аниқланди: кўпинча ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); тез-тез эмас ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ); камдан-кам ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ); жуда кам ( $<1/10000$ ).

*Асаб тизимидан:* тез-тез: бош оғриғи; камдан-кам ҳолларда: бош айланиши, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; камдан-кам ҳолларда: периферик нейропатия.

*Ошқозон-ичак тизими:* тез-тез: ич қотиши; камдан-кам ҳолларда: панкреатит, қусиш.

*Таянч-ҳаракат тизимидан ва бириктирувчи тўқималардан:* кўпинча: бўғимлардаги оғриқлар, бел оғриғи; камдан-кам ҳолларда: миопатия, миозит, рабдомиолиз, мушакларнинг ёрилиши; жуда кам: қизил югурук синдроми.

*Умумий ножўя таъсирлар:* тез-тез эмас: астения, кўкрак қафасидаги оғриқ, периферик шиш, чарчоқ.

*Метаболик ва овқат ҳазм қилиш тизимининг бузилиши:* камдан-кам ҳолларда: гипогликемия, вазн ортиши, анорексия.

*Жигар ва ўт пуфаги тизими:* жуда кам: жигар етишмовчилиги.

*Тери ва бириктирувчи тўқималардаги ножўя таъсирлар:* камдан-кам ҳолларда: тери тошмаси, қичишиш, алопесия; камдан-кам ҳолларда: ангиоедема, буллёз дерматит (шу жумладан кўп шаклли эритема), Стивенс-Жонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз.

*Нафас олиш тизимидан, кўкрак қафаси ва медиастениум тизимининг бузилиши:* кўпинча: томоқ ва ҳалқумдаги оғриқлар.

*Қон ва лимфа тизимидан:* камдан-кам ҳолларда: тромбоцитопения.

*Иммунитет тизимидан:* кўпинча: аллергия реакциялар; жуда кам: анафилактик шок.

*Кўриш тизими томонидан:* камдан-кам ҳолларда: хира кўриш.

*Лаборатория текшируви натижаларининг ўзгариши:* кўпинча: жигар функцияси тестларининг анормал натижалари; қон СПК фаоллигини ошириш; Тез-тез эмас: сийдикдаги лейкоцитлар миқдори учун ижобий тест натижаси.

Бошқа ХМГ-СоА редуктаза ингибиторларини қўллашда бўлгани каби, аторвастатинни қабул қилган беморларда сарум трансаминаза фаоллигининг ошиши кузатилди. Ушбу ўзгаришлар одатда энгил, вақтинчалик эди ва аралашув ёки даволанишни талаб қилмади. Аторвастатинни қабул қилган беморларнинг 0,8 фоизда сарум трансаминаза фаоллигининг клиник жиҳатдан сезиларли ўсиши (ТПН дан 3 барабар кўпроқ) кузатилди. Бу ўсиш дозага боғлиқ бўлиб, барча беморларда қайтарилмас эди.

Аторвастатинни қабул қилган беморларнинг 2,5 фоизда қон зардобиди СК фаоллигининг ортиши кузатилди, бу ТПНдан 3 барабар юқори. Бу клиник тадқиқотларда бошқа ХМГ-СоА



редуктаза ингибиторлари билан олиб борилган кузатувларга мос келади. Аторвастатинни қабул қилган беморларнинг 0,4 фоизда УЛН дан 10 баравар юқори даражалар кузатилган. Клиник тадқиқотлар давомида юзага келган ножўя реакциялар:

сийдик ёллари инфексиялари, диабет, қон томирлари.

Кунига 10 мг аторвастатин қабул қилган (n=5168) ёки 10 305 иштирокчи (40-80 ёш оралиғи, 19% аёллар; 94,6% европеоид, 2,6% негроид танли, 1,5% Жанубий Осиё ва 1,3% аралаш/бошқалар) иштирок этган тадқиқотда платсебо (n=5137) бўлса, аторвастатин билан даволанган беморларда препаратнинг хавфсизлиги ва чидамлилиқ профили ўртача давомийлиги 3,3 йил бўлган кузатув даврида платсебо гуруҳидаги билан таққосланган. 2838 беморни (39-77 ёш оралиғида, 32% аёллар; 94,3% Европеоид, 2,4% Жанубий Осиё, 2,3% Афро-Кариб денгизи ва 1% бошқалар) иштирок этган тадқиқотда 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморлар кунига 10 мг аторвастатин билан даволанган. (n = 1428) ёки платсебо (n = 1410), ўртача давомийлиги 3,9 йил бўлган кузатув даврида даволаниш гуруҳлари ўртасида салбий таъсирларнинг умумий тез-тезлигида фарқ йўқ эди. Рабдомиолиз ҳолатлари қайд этилмаган.

Аторвастатинни 10 дозада қабул қилган, клиник жиҳатдан аҳамиятли юрак ишемик касаллиги бўлган 10 001 беморни (29-78 ёш оралиғи, 19% аёллар; 94,1% европеоидликлар, 2,9% негроид танлилар, 1,0% европеоидлар ва 2,0% бошқалар) қамраб олган тадқиқотда кунига мг (n=5006) ёки аторвастатинни кунига 80 мг дозада (n=4995), аторвастатиннинг юқори дозаларини олган гуруҳ беморларида жиддий ножўя реакциялар ва ножўя таъсирлар туфайли препаратни тўхтатиш ҳоллари кузатилган. (92, 1,8%; 497, 9,9%), ўртача давомийлик билан кузатув даврида препаратнинг паст дозаларини олган беморлар гуруҳига нисбатан (мос равишда 69, 1,4%; 404, 8,1%) 4,9 йил. Аторвастатинни 80 мг қабул қилган 62 (1,3%) ва аторвастатинни бир вақтнинг ўзида қабул қилган 9 (0,2%) одамда трансаминаза даражасининг барқарор ўсиши (нормалнинг юқори чегарасидан 3 баравар ва ундан кўп, 4-10 кун ёчида икки марта) кузатилди. дозаси 10 мг. КК даражасининг ошиши (нормал диапазо­нинг юқори чегарасидан 10 баравар ва ундан кўп) одатда паст эди, лекин паст дозали аторвастатин гуруҳига нисбатан юқори дозали аторвастатин гуруҳида (13, 0,3%) юқори бўлди. (6, 0,1%).

Кунига 30 мг аторвастатин (n=4439) ёки симвастатин олган 8888 бемор (26-80 ёш оралиғида, 19% аёллар; 99,3% европеоид, 0,4% монголоид, 0,3% негроид ва 0,04% бошқалар) иштирок этган тадқиқотда 20-40 мг / кун (n = 4449), ўртача давомийлиги 4,8 йил бўлган кузатув даврида даволаниш гуруҳлари ўртасида салбий реакциялар ёки жиддий салбий реакцияларнинг умумий тез-тезлигида фарқлар йўқ эди.

4731 беморни (21-92 ёш оралиғида, 40% аёл; 93,3% европеоид, 3,0% негроид, 0,6% европеоид ва 3,1% бошқалар) иштирок этган тадқиқотда юракнинг клиник аҳамиятли ишемик касаллиги бўлмаган, аммо инсулт ёки инсулт тарихи бўлган. аторвастатин 80 мг (n=2365) ёки платсебо (n=2366) қабул қилган олдинги 6 ой ичида вақтинчалик ишемик хуруж (ТИА), кузатув даврида ўртача 4,9 йилдан ортиқ давом этганда, юқори даражадаги ишемик хуруж кузатилган. платсебо гуруҳи (0,1%) билан солиштирганда аторвастатин гуруҳида (0,9%) жигар трансаминазаларининг барқарор кўтарилиши (4-10 кун ичида икки марта норманинг юқори чегарасидан 3 баравар ёки ундан кўп). Креатин киназ даражасининг ошиши (нормалнинг юқори чегарасидан 10 баравар юқори) ҳолатлари камдан-кам учрайди, аммо платсебо гуруҳига (0,0%) қараганда аторвастатин гуруҳида (0,1%) тез-тез учрайди. Қандли диабет аторвастатин гуруҳидаги 144 беморда (6,1%) ва платсебо гуруҳидаги 89 беморда (3,8%) ножўя реакция сифатида қайд этилган («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).

Пост-ҳос таҳлили шуни кўрсатдики, аторвастатин 80 мг ишемик инсулт тез-тезлигини камайтирди (2365 дан 218 таси, 9,2% га нисбатан 274 та 2366 та, 11,6%) ва геморрагик инсулт тез-тезлигини оширди (2,3% дан 55%,33). платсебо билан солиштирганда 2366, 1,4%). Ўлимга олиб келадиган геморрагик инсултнинг частотаси гуруҳлар ўртасида ўхшаш эди (аторвастатин гуруҳидаги 17 ҳолат ва платсебо гуруҳидаги 18 ҳолат). Ўлимга олиб



келмайдиган геморрагик инсултнинг тез-тезлиги аторвастатин гуруҳида (38 та ўлимга олиб келмайдиган геморрагик инсулт) платсебо гуруҳига (16 та ўлимга олиб келмайдиган геморрагик инсулт) нисбатан анча юқори бўлган. Маълум бўлишича, геморрагик инсулт тарихи билан тадқиқотга кирган беморларда геморрагик инсулт хавфи юқори (7 (16%) аторвастатинга нисбатан 2 (4%) платсебо).

Барча сабабларга кўра ўлим даражаси бўйича даволаш гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар йўқ эди: кунига 80 мг аторвастатин гуруҳида 216 (9,1%) ва платсебо гуруҳидаги 211 (8,9%). Аторвастатинни 80 мг дозада (3,3%) қабул қилган беморлар гуруҳида юрак-қон томир патологиясидан вафот этган беморларнинг улуши платсебо гуруҳига (4,1%) нисбатан кичикроқ эди. Юрак-қон томир бўлмаган патологиядан вафот этган беморларнинг улуши платсебо гуруҳига (4,0%) қараганда 80 мг дозада (5,0%) аторвастатин олган беморлар гуруҳида кўпроқ эди.

Болаларда аторвастатиннинг клиник тадқиқотларида салбий реакциялар:

Гетерозиготали оилавий гиперхолестеролемиа билан оғриган (10 ёшдан 17 ёшгача) ҳайз кўрган ўғил ва қизларда 26 ҳафталик назорат остида ўтказилган тадқиқот давомида (n=140, 31% аёллар; 92% европеоидлар; 1,6% негроид ирқи вакиллари, 1,6% - Монголоид ирқи ва 4,8% - бошқа этник гуруҳлар вакиллари) умумий холестерин, холестерин -ЛДЛ ва аполипопротеин Б даражасини камайтириш учун диетага қўшимча сифатида кунига 10 мг дан 20 мг дозада аторвастатиннинг хавфсизлиги ва бардошлилиги профили платсебо профилига ўхшаш.

*Препаратни рўйхатдан ўтгандан кейин қўллаш тажрибаси.*

Аторвастатинни маркетингдан кейинги фойдаланиш пайтида қуйидаги салбий таъсирлар аниқланди. Ушбу таъсирлар номаълум катталиқдаги популяциядан ихтиёрий равишда хабар қилинганлиги сабабли, уларнинг тез-тез ишончли баҳолаш ёки препаратни қўллаш билан сабаб-оқибат муносабатларини ўрнатиш ҳар доим ҳам мумкин эмас.

Аторвастатин билан даволаш билан боғлиқ бўлган ножўя таъсирлар, сабабий боғлиқлик баҳосидан қатъи назар, рўйхатга олинган: анафилаксия, ангиоедема, буллёз тошмалар (шу жумладан, экссудатив эритема мултиформа, Стивенс-Жонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз), рабдомиолизи, чарчоқ, тендон ёрилиши, ҳалокатли ва ҳалокатли бўлмаган жигар этишмовчилиги, бош айланиши, депрессия, периферик нейропатия, панкреатит ва интерститсиал ўпка касаллиги ҳолатлари ҳақида хабарлар бор ( «Махсус кўрсатмалар» бўлимига қarang ).

Статинларни қўллаш билан боғлиқ когнитив бузилишлар (хотирани йўқотиш, онгни йўқотиш, амнезия, хотира бузилиши, тартибсизлик) ҳақида камдан-кам маркетингдан кейинги хабарлар мавжуд. Ушбу когнитив бузилишлар барча статинлар билан қайд этилган. Умуман олганда, улар жиддий ножўя реакциялар сифатида таснифланмаган ва статинлар тўхтатилгандан сўнг, бошланиш вақтлари (1 кундан бир неча йилгача) ва резолютсия (ўртача давомийлиги 3 ҳафта) билан қайтарилар эди.

Баъзи статинларни қўллашда қуйидаги нохуш ҳодисалар қайд этилган: жинсий дисфункция; интерститсиал ўпка касаллигининг истисно ҳолатлари, айниқса узок муддатли даволаниш пайтида.

Маркетингдан кейинги кузатувлар давомида қуйидаги салбий реакциялар қайд этилган:

*Қон айланиши ва лимфа тизими томонидан:* тромботситопения.

*Иммунитет тизими томонидан:* аллергик реакциялар; анафилактик шок (шу жумладан анафилактик шок).

*Метаболик ва овқат ҳазм қилиш тизими томонидан:* тана вазнининг ортиши.

*Асаб тизими томонидан:* бош оғриғи, гипостезия, дисгеузия.

*Ошқозон-ичак тракти тизими томонидан:* қорин оғриғи.

*Эшитиш ва лабиринт органлари тизими томонидан:* тиннитус.

*Тери ва тери ости тўқималари тизими томонидан:* уялар.

*Таянч-ҳаракат тизими ва бириктирувчи тўқималар тизими томонидан:* артралгия; бел оғриғи; ёмдан-кам ҳолларда: мушакларнинг ёрилиши; жуда кам: кизил югурук синдроми.



*Умумий бузилишлар:* кўкрак оғриғи, периферик шиш, безовталиқ, чарчоқ.

*Лаборатория текшируви натижаларидаги ўзгаришлар:* АЛТ фаоллигини ошириш; қон СПК фаоллигини ошириш.

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

- номаълум этиологияли жигар трансaminaзаларининг доимий кўпайишини ўз ичига олиши мумкин бўлган фаол жигар касаллиги
- препаратнинг ҳар қандай таркибий қисмларига юқори сезувчанлик
- ҳомиладорлик ва эмизиш даврида

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Статинлар билан даволаш пайтида миопатия ривожланиш хавфи фибрик кислота ҳосилалари, ниатсин, сиклоспориннинг липидни ўзгартирувчи дозалари ёки Р450 3А4 СҮР 3А4 ситохромининг кучли ингибиторларини (масалан, кларитромитсин, ОИВ ва гепатаза вируси ингибиторлари) бир вақтда қўллаш билан ортади. ва итраконазол) («Фармакологик хусусиятлар» ва «Махсус кўрсатмалар» бўлимларига қаранг).

Кучли СҮР3А4 ингибиторлари. Аторвакор® Р450 3А4 ситохроми томонидан метаболланади. Аторвакор® ни кучли СЙП3А4 ингибиторлари билан бир вақтда қўллаш аторвастатиннинг плазма контсентрациясининг ошишига олиб келиши мумкин (1-жадвалга ва қуйида батафсил маълумотга қаранг). Ўзаро таъсир даражаси ва таъсирнинг кучайиши СҮР 3А4 га таъсирга боғлиқ. Аторвастатинни кучли СҮР 3А4 ингибиторлари (масалан, сиклоспорин, телитромитсин, кларитромитсин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, ХСВ, элбаграза ва HCV /елбагразани даволаш учун баъзи антивирул препаратлар) билан бир вақтда қўллаш керак. иложи бўлса, ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, данавирни ўз ичига олган ҳолда қочинг. Агар ушбу дориларни аторвастатин билан бир вақтда қўллашнинг олдини олишнинг иложи бўлмаса, аторвастатиннинг пастроқ бошланғич ва максимал дозасини ҳисобга олиш керак. Беморнинг аҳволини тегишли клиник кузатиш ҳам тавсия этилади (1-жадвалга қаранг).

Ўртача СҮР3А4 ингибиторлари (масалан, эритромитсин, дилтиазем, верапамил ва флуконазол) аторвастатиннинг плазма контсентрациясини ошириши мумкин (1-жадвалга қаранг). Эритромитсин ва статинларни бир вақтда қўллаш миопатия ривожланиш хавфини оширади. Амиодарон ёки верапамилнинг аторвастатинга таъсирини баҳолаш учун дориларнинг ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Амиодарон ва верапамилнинг СҮР3А4 фаоллигини инҳибе қилиши маълум, шунинг учун бу дориларни аторвастатин билан бир вақтда қўллаш аторвастатин таъсирининг ошишига олиб келиши мумкин. Шу сабабли, аторвастатин ўртача СҮР3А4 ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилганда, аторвастатиннинг пастроқ максимал дозаларини буюриш ва беморнинг аҳволини клиник кузатиш ҳақида ўйлаш керак. Ингибитор билан даволаш бошланганидан кейин ёки дозани тўғирлагандан сўнг, беморнинг аҳволини клиник мониторинг қилиш тавсия этилади.

*Грейпфрут шарбати.* Таркиби СҮР3А4 ни инҳибе қилувчи бир ёки бир нечта компонентни ўз ичига олади ва аторвастатиннинг плазма контсентрациясини ошириши мумкин, айниқса грейпфрут шарбатини ҳаддан ташқари истеъмол қилиш (қунига 1,2 литрдан ортиқ).

*Кларитромитсин.* Аторвастатиннинг АУС қиймати уни 80 мг дозада ва кларитромитсинни (қунига 2 марта 500 мг) бир вақтда қўлланилганда, фақат аторвастатинни қўллаш билан солиштирилганда сезиларли даражада ошди («Фармакологик хусусиятлар» бўлимига қаранг). Шунинг учун кларитромитсинни қабул қилган беморлар Аторвакор® ни 20 мг дан юқори дозаларда эҳтиёткорлик билан қўллашлари керак («Махсус кўрсатмалар» ва «Қўллаш усули» бўлимларига қаранг).

*Протеаз ингибиторларининг комбинацияси.* Аторвастатинни протеаз ингибиторларининг бир нечта комбинацияси билан бир вақтда қўллашда аторвастатиннинг АУС қиймати сезиларли даражада ошди («Фармакологик хусусиятлар» бўлимига қаранг). Типранавир +



ритонавир ёки глекапревир + пибрентасвирни қабул қиладиган беморлар Аторвакор® ни бир вақтда қўллашдан қочишлари керак. Лопинавир + ритонавир ёки симепревирни қабул қилган беморларда Аторвакор зарур бўлган энг паст дозада қўлланилиши керак. Саквинавир + ритонавир, даранавир + ритонавир, фосампренавир ёки фосампренавир + ритонавир ёки элбасвир + гразопревирни қабул қиладиган беморлар учун Аторвакор® дозаси 20 мг дан ошмаслиги керак. Нелфинавирни қабул қилган беморларда Аторвакор® дозаси 40 мг дан ошмаслиги керак, шунингдек, беморнинг аҳолини диққат билан клиник кузатиш тавсия этилади («Махсус кўрсатмалар» ва «Қўллаш усули» бўлимларига қаранг). *Итраконазол*. Аторвастатиннинг AUC қиймати 40 мг дозада аторвастатин ва 200 мг дозада итраконазолни бир вақтда қўллаш билан сезиларли даражада ошди («Фармакологик хусусиятлар» бўлимига қаранг). Шунинг учун итраконазолни қабул қилган беморларда, агар аторвастатиннинг дозаси 20 мг дан ошса, эҳтиёт бўлиш керак («Махсус кўрсатмалар» ва «Қўллаш усули» бўлимларига қаранг).

*Циклоспорин*. Аторвастатин жигар ташувчиларнинг субстратидир. Аторвастатин метаболитлари OATP1B1 ташувчисининг субстратлари ҳисобланади. OATP1B1 ингибиторлари (масалан, циклоспорин) аторвастатиннинг био-мавжудлигини ошириши мумкин. Аторвастатиннинг AUC 10 мг дозада кларитромитсин билан кунига 5,2 мг/кг дозада қўлланганда, аторвастатинни ёлғиз қўллаш билан солиштирганда сезиларли даражада ошди («Фармакологик хусусиятлар» бўлимига қаранг). Аторвакор® ва циклоспоринни бир вақтда қўллашдан қочиш керак («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).

*Летермсвир*. Аторвастатинни 20 мг дозада ва летермовирни кунига 480 мг дозада бир вақтда қўллаш аторвастатиннинг таъсир даражасининг ошишига олиб келди (AUC нисбати: 3,29) («Фармакокинетика» бўлимига қаранг).

*Летермсвир* P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 ва жигар ташувчиси OATP1B1/1B3 оқим ташувчиларининг инхибитори бўлиб, аторвастатиннинг таъсир даражасини оширади. Аторвакор® препаратининг дозаси кунига 20 мг дан ошмаслиги керак («Қўллаш усули ва дозаси» бўлимига қаранг).

CYP3A ва OATP1B1/1B3 нинг бир вақтнинг ўзида қўлланиладиган дорилар билан билвосита ўзаро таъсири, летермовирни циклоспорин билан бир вақтда қўллашда фарқ қилиши мумкин. Летермовирни циклоспорин билан бир вақтда қабул қиладиган беморларга Аторвакор® препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

*Глекапревир ва пибрентасвир, элбасвир ва гразопревир*. Глекапревир ва пибрентасвир ёки элбасвир ва гразопревирни бир вақтда қўллаш аторвастатиннинг плазма концентрациясининг ошишига ва миопатия хавфининг ошишига олиб келиши мумкин.

Глекапревир ва пибрентасвир аторвастатин билан бир вақтда қўлланилганда, аторвастатиннинг плазма концентрацияси қисман BCRP, OATP1B1/1B3 ва CYP3A инхибициясу туфайли 8,3 бараваргача ошади, шунинг учун Аторвакор® ни ўз ичига олган дориларни қабул қиладиган беморларга бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди. глекапревир ва пибрентасвир.

Элбасвир ва гразопревир аторвастатин билан биргаликда қўлланилганда, аторвастатиннинг плазма концентрацияси қисман BCRP, OATP1B1/1B3 ва CYP3A инхибициясу туфайли 1,9 бараваргача ошади, шунинг учун Аторвакор® дозаси кунига 20 мг дан ошмаслиги керак. Дори-дармонларни қабул қиладиган беморларда элбасвир ва гразопревир бўлган махсулотлар («Фармакокинетика», «Махсус кўрсатмалар» ва «Қўллаш усули» бўлимларига қаранг).

Ўзаро таъсир қилувчи дори воситаларидан фойдаланиш бўйича тиббий тавсиялар 3-жадвалда келтирилган (шунингдек, «Фармакологик хусусиятлар», «Махсус кўрсатмалар» ва «Қўллаш усули ва дозалари» бўлимларига қаранг).



Миопатия/рабдомиолиз хавфининг ошиши билан боғлиқ дори воситаларининг ўзаро таъсири

| Ўзаро таъсир қилувчи дорилар                                                                                                                              | Фойдаланиш бўйича тиббий тавсиялар                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Циклослорин билан бир вақтда ишлатилганда сиклослорин, типранавир + ритонавир, глекапревир + пибрентасвир, лETERМОВИР                                     | Аторвастатиндан сақланинг                                      |
| Кларитромитсин, итраконазол, сакуинавир + ритонавир*, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир, элбасвир + гразопровер, лETERМСВИР | Аторвастатиннинг дозасини кунига 20 мг дан оширманг            |
| *Нелфинавир                                                                                                                                               | Аторвастатиннинг дозасини кунига 40 мг дан оширманг            |
| Лопинавир + ритонавир, симепревир, фибрик кислота ҳосилалари, эритромитсин, азол антифунгаллар, ниатсиннинг липидни ўзгартирувчи дозалари, колхитсин      | Эҳтиёткорлик билан ва зарур бўлган энг паст дозада фойдаланинг |

\* Керакли энг паст дозада фойдаланинг.

*Гемфиброзил.* ХМГ-КоА редуктаза ингибиторларини гемфиброзил билан бир вақтда қабул қилишда миопатия/рабдомиолиз хавфи ортиши сабабли, Аторвакор® ни гемфиброзил билан бир вақтда қўллашдан қочиш керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

*Бошқа фибратлар.* ХМГ-СоА редуктаза ингибиторлари билан даволашда миопатия ривожланиш хавфи бошқа фибратлар бир вақтда қабул қилинганда ортиши маълум бўлганлиги сабабли, Аторвакорни бошқа фибратлар билан бир вақтда қўллашда эҳтиёт бўлиш керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

*Ниацин.* Аторвакор® препаратини ниацин билан биргаликда қўллашда скелет мушакларининг ноўя таъсири хавфи ортади, шунинг учун бундай шароитларда ушбу препаратнинг дозасини камайтиришни ҳисобга олиш керак («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).

*Рифампин ёки бошқа цитохром P450 3A4 индукторлари.* Препаратни P450 3A4 ситохромининг индукторлари (масалан, эфавиренз, рифампин) билан бир вақтда қўллаш қон плазмасидаги аторвастатин концентрациясининг беқарор пасайишига олиб келиши мумкин. Рифампиннинг икки томонлама ўзаро таъсир механизми туфайли, Аторвакор® ни рифампин билан бир вақтда қўллаш тавсия этилади, чунки рифампинни қўллашдан кейин препаратни кечиктирилган ҳолда қўллаш аторвастатиннинг плазма концентрациясининг сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқлиги кўрсатилган.

*Дилтиазем гидрохлориди.* Аторвастатинни (40 мг) ва дилтиаземни (240 мг) бир вақтда қўллаш қон плазмасидаги аторвастатин концентрациясининг ошиши билан бирга келади.

*Циметидин.* Тадқиқотлар давомида аторвастатин ва симетидин ўртасидаги ўзаро таъсир белгилари аниқланмади.

*Антацидлар.* Аторвастатинни оғиз орқали юбориш ва магний ва алюминий гидроксидни ўз ичига олган антацид препаратининг суспензиясини бир вақтда қўллаш қон плазмасидаги аторвастатин концентрациясининг тахминан 35% га пасайиши билан бирга келади. Бироқ, аторвастатиннинг липидларни камайтирадиган таъсири ўзгармади.

*Колестипол.* Аторвастатинни колестипол билан бир вақтда қўллашда аторвастатиннинг плазма концентрацияси пастроқ эди (аторвастатин концентрацияси нисбати 0,74). Бундан ташқари, аторвастатин ва колестипол комбинациясининг липидларни пасайтирувчи таъсири ушбу дориларнинг ҳар бирини алоҳида қабул қилиш таъсиридан ошиб кетди.



*Азитромицин.* Аторвастатинни (кунига 1 марта 10 мг) ва азитромицинни (кунига 1 марта 500 мг) бир вақтда қўллаш қон плазмасидаги аторвастатин концентрациясининг ўзгариши билан бирга бўлмади.

*Транспорт ингибиторлари.* Транспорт оксиди ингибиторлари (масалан, сиклоспорин, летиермогир) аторвастатиннинг тизимли таъсир қилиш даражасини ошириши мумкин (1-жадвалга қarang). Сақлаш оксидларини инхибе қилишнинг жигар хужайраларида аторвастатин концентрациясига таъсири номаълум. Агар ушбу дориларни бир вақтда қўллашнинг олдини олишнинг иложи бўлмаса, дозани камайтириш ва аторвастатиннинг самарадорлигини клиник мониторингини ўтказиш тавсия этилади (1-жадвалга қarang).

*Эзетимиб.* Эзетимиб монотерапия сифатида қўллаш мушак тизимидан, шу жумладан рабдомиолиз дан келиб чиқадиган ҳодисаларнинг ривожланиши билан боғлиқ. Шундай қилиб, эзетимиб ва аторвастатинни бир вақтда қўллаш билан ушбу таъсирларни ривожланиш хавфи ортади. Бундай беморларни тегишли клиник кузатиш тавсия этилади.

*Фузидик кислота.* Фузидин кислотаси статинлар билан бир вақтда қўлланилганда, миопатия, шу жумладан рабдомиолиз ривожланиш хавфи ошиши мумкин. Ушбу ўзаро таъсир механизми (фармакодинамиками ёки фармакокинетиками ёки иккаласи ҳам) ҳали номаълум. Ушбу дориларнинг комбинациясини олган беморларда рабдомиолиз (шу жумладан ўлим) ҳолатлари ҳақида хабар берилган.

Агар фузид кислотасини қўллаш зарур бўлса, аторвастатинни қўллаш фузид кислотасидан фойдаланишнинг бутун даври учун тўхтатилиши керак («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қarang).

*Дигоксин.* Аторвакор® ва дигоксиннинг кўп дозаларини бир вақтда қўллаш билан қон плазмасидаги дигоксиннинг мувозанат концентрацияси ортади («Фармакокинетика» бўлимига қarang). Дигоксинни қабул қилган беморларни диққат билан кузатиб бориш керак.

*Оғиз орқали контрацептивлар.* Аторвастатинни оғиз контрацептивлари билан бир вақтда қўллаш норетистерон ва этинил эстрадиолнинг АУС қийматини оширди («Фармакологик хусусиятлар» бўлимига қarang). Аторвакор® ни қабул қилган аёллар учун оғиз контрацептив воситасини танлашда ушбу ўсишни ҳисобга олиш керак.

*Варфарин.* Аторвакор® узок муддатли варфаринни қабул қилган беморларда қўлланилганда протромбин вақтига клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсир кўрсатмади.

*Колхицин.* Аторвастатинни колхитсин билан бир вақтда қўллашда миопатия, шу жумладан рабдомиолиз ҳолатлари ҳақида хабар берилган, шунинг учун аторвастатинни колхитсин билан буюришда эҳтиёт бўлиш керак.

*Бошқа дори воситалар.* Клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, аторвастатин ва антигипертензив дориларни бир вақтда қўллаш ва уни эстрогенларни алмаштириш терапияси пайтида қўллаш клиник жиҳатдан аҳамиятли ножўя таъсирлар билан бирга келмайдн. Бошқа дорилар билан ўзаро таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

## **Махсус кўрсатмалар**

### *Скелет мушаклари*

Аторвастатин ва ушбу тоифадаги бошқа дориларни қўллашда миоглобинурия туфайли ўткир буйрак этишмовчилиги билан рабдомиолиз ҳақида камдан-кам хабарлар мавжуд. Буйрак дисфункцияси тарихи рабдомиолиз ривожланиши учун хавф омили бўлиши мумкин. Бундай беморлар скелет мушаклари бузилишларини аниқлаш учун кўпроқ эҳтиёткор мониторингни талаб қилади.

Аторвастатин, бошқа статин препаратлари каби, баъзида креатин фосфокиназ (КФК) даражасининг норманинг юқори чегарасидан 10 баравар кўпроқ ошиши билан бирга мушакларнинг оғриғи ёки мушаклар кучсизлиги билан тавсифланган миопатияга олиб келади. Аторвастатиннинг юқори дозаларини сиклоспорин ва кучли СYP3A4 ингибиторлари (масалан, кларитромицин, итраконазол ва ОИВ ва гепатит С вируси



протеаз ингибиторлари) каби баъзи дорилар билан бир вақтда қўллаш миопа́тиз/рабдомиолиз хавфини оширади.

Иммунологик воситачи некротизан миопатия (ИБНМ), статинларни қўллаш билан боғлиқ бўлган отоиммун миопатиянинг камдан-кам ҳолатлари ҳақида хабарлар мавжуд. ИБНМ қуйидаги хусусиятлар билан тавсифланади: проксимал мушаклар кучсизлиги ва статинлар билан даволаш тўхтатилганига қарамай давом этадиган сарум креатин киназ даражасининг ошиши; мушак биопсияси сезиларли яллиғланишсиз некротизан миопатияни аниқлайди; иммуносупрессив дориларни қўллаш билан ижобий динамика кузатилади.

Диффуз миалгияси, мушакларнинг оғриғи ёки кучсизлиги ва / ёки СПКнинг сезиларли даражада ошиши билан ҳар қандай беморда миопатиянинг ривожланиш эҳтимолини ҳисобга олиш керак. Беморларга номаълум сабабларга кўра мушакларнинг ҳар қандай оғриғи, сезувчанлиги ёки кучсизлиги ҳақида дарҳол хабар беришлари керак, айниқса безовталиқ ёки иситма ҳисси билан бирга бўлса ёки мушак касаллиги белгилари Аторвакор® ни тўхтатгандан кейин давом этса. Агар СПК даражаси сезиларли даражада ошса ёки миопатия ташхиси қўйилган ёки шубҳа қилинган бўлса, препарат билан даволанишни тўхтатиш керак.

Ушбу тасифдаги дорилар билан миопатия хавфи 3-жадвалда келтирилган дорилар бир вақтда қўлланилганда ортади. Клинисенлар Аторвакор® ва ушбу дориларнинг ҳар бири билан комбинацияланган терапияни кўриб чиқаётган шифокорлар потентсиал фойда ва хавфларни диққат билан ўлчашлари ва беморларни ҳар қандай аломатлар учун диққат билан кузатишлари керак. мушакларнинг оғриғи, оғриғи ёки заифлиги, айниқса терапиянинг дастлабки ойларида ва ҳар қандай препаратни юқорига қараб титрлаш даврида. Юқорида кўрсатилган дорилар билан бир вақтда қабул қилинганда аторвастатиннинг паст бошланғич ва парваришlash дозаларини қўллашни ҳисобга олиш керак («Дори воситаларининг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг). Бундай ҳолларда СПК ни вақти-вақти билан аниқлаш зарурати кўриб чиқилиши мумкин, аммо бундай мониторинг оғир миопатия ҳолатларининг олдини олишга ёрдам беришига кафолат йўқ.

Миопатияни кўрсатадиган ўткир, оғир ахволи бўлган ёки рабдомиолиз (масалан, оғир ўткир инфекция, гипотензия, жарроҳлик, травма, оғир метаболик касалликлар) туфайли буйрак этишмовчилиги хавфи бўлган ҳар қандай беморда Аторвасор билан даволаниш вақтинча тўхтатилиши ёки тўхтатилиши керак. эндокрин ва электролитлар бузилиши, шунингдек, назоратсиз тутилишлар).

#### *Жигар дисфункцияси.*

Статинлар, бошқа липидларни камайтирадиган терапевтик воситалар каби, жигарнинг анормал биокимёвий кўрсаткичлари билан боғлиқлиги кўрсатилган. Клиник тадқиқотлар давомида аторвастатинни қабул қилган беморларнинг 0,7 фоизда қон зардобдаги трансаминазаларнинг барқарор кўтарилиши (2 ёки ундан кўп ҳолларда кузатиладиган норманинг юқори чегарасидан 3 барабар кўпроқ) кузатилди. Ушбу анормалликларнинг частотаси 10 мг, 20 мг, 40 мг ва 80 мг дозаларда мос равишда 0,2%, 0,2%, 0,6% ва 2,3% ни ташкил этди.

Клиник тадқиқотлар давомида бир беморда сариклик пайдо бўлди. Бошқа беморларда жигар функциясининг кўтарилиши (ДФК) сариклик ёки бошқа клиник симптомлар билан боғлиқ эмас. Дозани камайтириш, препаратни тўхтатиш ёки қабул қилишни тўхтатишдан сўнг, трансаминаза даражалари ножўя таъсирларсиз даволанишдан олдинги даражага ёки яқинроққа қайтди. ДФК қийматларининг барқарор ўсиши бўлган 30 бемордан 18 нафари аторвастатинни паст дозаларда қўллашни давом эттирди.

Аторвакор® препаратини қўллашни бошлашдан олдин, жигар ферментлари учун тест натижаларини олиш ва клиник зарурат туғилганда такрорий тестларни ўтказиш тавсия этилади. Статин препаратларини, шу жумладан аторвастатинни қабул қилган беморларда ўлимга олиб келадиган ва ҳалокатли бўлмаган жигар этишмовчилиги ҳолатлари ҳақида камдан-кам маркетингдан кейинги хабарлар мавжуд. Аторвакор® дан фойдаланиш пайтида клиник симптомлар ва/ёки гипербилирубинемия ёки сариклик билан оғир жигар



шикастланиши бўлса, даволаниш дарҳол тўхтатилиши керак. Агар муқобил этиология аниқланмаса, препарат билан даволашни қайтадан бошламаслик керак.

Аторвакор® спиртли ичимликларни суиистеъмол қиладиган ва/ёки жигар касаллиги тарихи бўлган беморларга эҳтиёткорлик билан буюрилиши керак. Препарат фаол жигар касаллиги ёки номаълум этиологияли жигар трансминазаларининг доимий равишда кўтарилиши бўлган беморларда контрэндиқедир («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» бўлимига қаранг).

#### *Эндокрин функцияси*

HbA1 редуктаза ингибиторлари, шу жумладан аторвастатинни қўллаш билан ГМГ-КоА ва очлик зардобидаги глюкоза даражасининг ошиши ҳақида хабар берилган.

Статинлар холестерин синтезига ҳалақит беради ва назарий жиҳатдан адренал ва/ёки гонадал стероидларнинг секретсиясини сусайтириши мумкин. Клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, аторвастатин базал плазма кортизол концентрациясини камайтирмайди ва буйрак усти безлари захирасини бузмайди. Статинларнинг сперма унумдорлигига таъсири этарли миқдордаги беморларда ўрганилмаган. Препарат пременопазал аёлларда гонад-гипофиз-гипоталамус тизимига қандай таъсир қилиши ва умуман таъсир қилиши номаълум. Статин препаратларини кетоконазол, спиронолактон ва симетидин каби эндоген стероид гормонлар даражасини ёки фаоллигини камайтирадиган дорилар билан бир вақтда қўллашда эҳтиёт бўлиш керак.

#### *Яқинда инсулт ёки вақтинчалик ишемик хуруж бўлган беморларда фойдаланиш*

Охириги 6 ой ичида инсулт ёки вақтинчалик ишемик хуруж тарихи бўлган коронар артер касаллиги бўлмаган 4731 беморга платсебога қарши 80 мг аторвастатинни қўллаган SPARCL (Холестерин даражасини агрессив камайтириш орқали инсултнинг олдини олиш) тадқиқотининг пост-ҳос таҳлилида, 80 мг дозада аторвастатин қабул қилган гуруҳда платсебо билан солиштирганда геморрагик инсултнинг юқори бўлиши кузатилган (55 ҳолат, аторвастатин гуруҳида 33 ҳолатга нисбатан 2,3%, платсебо гуруҳида 1,4%; ХР: 1,68, 95% СИ: 1.09, 2.59;  $n=0.0168$ ). Ўлимга олиб келадиган геморрагик инсултнинг частотаси барча даволаш гуруҳларида ўхшаш эди (аторвастатин ва платсебо гуруҳлари учун мос равишда 17 ва 18). Аторвастатин гуруҳида (38, 1,6%) платсебо (16, 0,7%) билан солиштирганда ҳалокатли бўлмаган геморрагик инсултнинг тез-тезлиги сезиларли даражада юқори эди. Тадқиқотга киришда геморрагик ва лакунар инсултнинг мавжудлигини ўз ичига олган баъзи бошланғич хусусиятлар аторвастатин гуруҳида геморрагик инсултнинг юқори частотаси билан боғлиқ эди («Ён таъсирлар» бўлимига қаранг).

Клиник тадқиқотларда аторвастатин билан даволанган 39 828 бемор орасида 15 813 (40%) бемор 65 ёш ва ундан катта ва 2800 (7%) бемор 75 ёш ва ундан катта эди. Ушбу беморлар ва ёш беморлар ўртасида дори хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича умумий фарқ йўқ эди, шунингдек, бошқа клиник тажрибаларда кекса беморлар ва ёш беморлар ўртасида даволанишга жавоб беришда фарқ йўқ эди, аммо баъзи кекса беморларда юқори сезувчанликни истисно қилиб бўлмайди. 65 ёшдан ошган беморлар миопатияга мойил бўлганлиги сабабли, Аторвакор® ни уларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

#### *Жигар етишимовчилиги*

Аторвакор® фаол жигар касаллиги, шу жумладан номаълум этиологияли жигар трансминазаларининг доимий кўтарилиши билан оғриган беморларда контрэндиқедир («Фармакологик хусусиятлар» ва «Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» бўлимларига қаранг).

#### *Даволашдан олдин*

Аторвастатинни рабдомиолиз ривожланишига мойиллиги бўлган беморларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Рабдомиолиз ривожланишига мойил бўлган беморларда статинлар билан даволашни бошлашдан олдин, креатин киназ (КК) даражасини қуйидаги ҳолларда аниқлаш керак:

- буйрак функциясининг бузилиши;



- қелқонсимон безнинг гипофункцияси;
- онлада ёки шахсий тарихда мушак тизимининг ирсий касалликлари;
- статинлар ёки фибратларнинг мушакларга токсик таъсирининг олдинги ҳолатлари;
- жигар касаллиги ва / ёки спиртли ичимликларни суистеъмол қилиш тарихи.

Кекса беморларда (70 ёшдан ошган) ушбу чораларга бўлган эҳтиёж рабдомиолиз ривожланишига мойил бўлган бошқа омиллар мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда баҳоланиши керак.

Қон плазмасидаги препарат даражасининг ошиши, хусусан, ўзаро таъсир пайтида («Дори воситаларининг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг) ва беморларнинг махсус популяцияларида, шу жумладан ирсий касалликлари бўлган беморларда қўлланганда мумкин.

Бундай ҳолларда хавфлар мувозанатини ва даволанишнинг мумкин бўлган афзалликларини баҳолаш ва беморнинг аҳволини клиник мониторингини ўтказиш тавсия этилади. Агар даволанишни бошлашдан олдин СК даражаси сезиларли даражада ошса (нормалнинг юқори чегарасидан (УЛН) 5 барабар ошиб кетган бўлса), даволанишни бошламаслик керак.

#### Креатин киназ даражасини ўлчаш

Креатин киназ даражасини кучли жисмоний машқлардан сўнг ёки КК даражасининг ошишининг мумкин бўлган муқобил сабаблари мавжуд бўлса, аниқланмаслиги керак, чунки бу натижаларни талқин қилишни қийинлаштириши мумкин. Агар бошланғич даражада ККда сезиларли ўсиш бўлса (ВПН дан 5 мартадан ортик), кейин 5-7 кундан кейин натижани тасдиқлаш учун аниқликни такрорлаш керак.

#### Даволаш пайтида

Беморлар мушакларнинг оғриғи, крамплари ёки кучсизлиги, айниқса безовталиқ ёки иситма билан бирга келганда дарҳол хабар бериш зарурлигини билишлари керак.

Агар бу аломатлар аторвастатин билан даволаш пайтида юзага келса, ушбу беморда КК даражасини аниқлаш керак. Агар СК даражаси сезиларли даражада ошган бўлса (ВП дан 5 мартадан ортик бўлса), даволанишни тўхтатиш керак.

Агар КК даражасининг ўсиши УЛН дан беш барабар кўтарилмаса, аммо мушакларнинг аломатлари оғир бўлса ва ҳар куни ноқулайлик туғдирса, даволанишни тўхтатиш мақсадга мувофиқлиги ҳам эътиборга олинаши керак.

Семптомлар бартараф этилгач ва КК даражаси нормаллашгандан сўнг, препаратнинг мумкин бўлган энг паст дозасини қўллаш ва беморнинг аҳволини диққат билан кузатиб бориш шарти билан аторвастатин билан даволашни тиклаш ёки муқобил статин билан даволашни бошлаш кўриб чиқилиши мумкин.

Агар КК даражасининг клиник жиҳатдан сезиларли ўсиши кузатилса (ТПЛ дан 10 мартадан ортик) ёки рабдомиолиз ташхиси қўйилса (ёки рабдомиолиз га шубҳа бўлса) аторвастатин билан даволашни тўхтатиш керак.

#### Бошқа дорилар билан бир вақтда қўллаш

Аторвастатинни қон плазмасида аторвастатин концентрациясини ошириши мумкин бўлган баъзи дорилар билан бир вақтда қўллаш билан рабдомиолиз ривожланиш хавфи ортади. Бундай дориларга мисол сифатида СҮР3А4 ёки транспорт оксилларининг кучли ингибиторлари киради: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир ва ОИВ протеазаси ингибиторлари, шу жумладан ритонавирана, лопинавирана, индивирааз. Гемфиброзил ва бошқа фибрик кислота ҳосилалари, босепревир, эритромицин, ниацин ва эзетимиџ, талапревир ёки талапревир/ритонавир комбинацияси билан бир вақтда қўлланилганда миопатия хавфи ҳам ортади. Иложи бўлса, юқорида айтиб ўтилганлар ўрнига бошқа дорилар (аторвастатин билан ўзаро таъсир қилмайди) қўлланилиши керак.

Агар аторвастатин ва ушбу дорилар билан бир вақтда даволаниш зарур бўлса, бундай даволашнинг фойдалари ва хавфини диққат билан ўлчаш керак. Агар беморлар аторвастатиннинг плазма концентрациясини оширадиган дори-дармонларни қабул қилсала, аторвастатиннинг дозасини минимал даражага камайтириш тавсия этилади.



Бундан ташқари, кучли СУР3А4 ингибиторларидан фойдаланганда, аторвастатиннинг пастроқ бошланғич дозасини қўллашни ўйлаб кўринг. Бундай беморларни тегишли клиник кузатиш ҳам тавсия этилади.

Аторвастатинни тизимли равишда қўлланиладиган фузид кислотаси билан бир вақтда ёки фузид кислотаси билан даволаш тўхтатилгандан кейин 7 кун ичида қўлламаслик керак. Фусидий кислотани тизимли қўллаш зарур деб ҳисобланган беморларда статинлар билан даволаш фузид кислотасини қўллаш муддати давомида тўхтатилиши керак. Фусидин кислотаси ва статинларни биргаликда қабул қилган беморларда рабдомиолиз ҳолатлари, шу жумладан ўлим билан якунланган ҳолатлар ҳақида хабар берилган («Дори воситаларининг ўзаро таъсири» бўлимига қаранг). Беморга мушаклар кучсизлиги, оғрик ёки сезувчанлик белгилари пайдо бўлса, дарҳол тиббий ёрдамга мурожаат қилишни маслаҳат бериш керак.

Статин терапияси фузид кислотасининг охириги дозасини олгандан кейин 7 кун ўтгач давом эттирилиши мумкин.

Аторвакор® ва фузид кислотасини бир вақтда қўллаш зарурати фақат индивидуал асосда кўриб чиқилиши ва яқин тиббий назорат остида амалга оширилиши керак. .

#### Интерстициал ўпка касаллиги

Баъзи статинлар билан даволаш пайтида (айниқса, узоқ муддатли даволаниш) интерстициал ўпка касалликларининг истисно ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Ушбу касалликнинг намоён бўлиши нафас қисилиши, самарасиз ёътал ва соғлиғининг умумий ёмонлашиши (чарчоқ, вазн йўқотиш ва иситма). Агар интерстициал ўпка касаллигига шубҳа бўлса, статинлар билан даволашни тўхтатиш керак.

#### Тўлдирувчилар

Аторвакор® таркибида лактоза мавжуд. Агар сизда баъзи шакарларга нисбатан мурасасизлик бўлса, ушбу дорини қабул қилишдан олдин шифокорингиз билан маслаҳатлашинг керак.

Аторвакор® препарати 1 ммол / дозадан кам натрийни ўз ичига олади, яъни натрий деярли йўқ.

Липидларни ўзгартирувчи дорилар билан терапия гиперхолестеролемия туфайли атеросклеротик томир касалликларини ривожланиш хавфи сезиларли даражада ошган беморлар учун комплекс терапиянинг таркибий қисмларидан бири бўлиши керак. Дори терапияси тўйинган ёғлар ва холестеринни чекловчи диетанинг натижалари ва бошқа доридармон бўлмаган чоралар этарли бўлмаганда диетага қўшимча сифатида тавсия этилади. Коронер юрак касаллиги бўлган ёки юрак ишемик касаллиги учун бир нечта хавф омиллари бўлган беморларда Аторвакор® ни диетага риоя қилиш билан бир вақтда бошлаш мумкин.

#### Фойдаланишни чеклаш

Аторвакор® липопротеинларнинг асосий анормаллиги хиломикрон даражасининг ошиши бўлган шароитларда ўрганилмаган (Фредрикссоннинг I ва V турлари).

#### Ҳомиладорлик ёки эмизиш даврида қўлланиши

##### Ҳомиладорлик

Аторвакор® ҳомиладор аёлларда қўлланилиши маслаҳат берилмайди, чунки ҳомиладор аёлларда уни қўллаш хавфсизлиги аниқланмаган ва ҳомиладорлик пайтида липидларни камайтирадиган дориларни қабул қилишнинг аниқ фойдаси йўқ. ХМГ-КоА редуктаза ингибиторлари холестерин синтезини ва, эҳтимол, холестерин ҳосилалари бўлган бошқа биологик фаол моддаларнинг синтезини камайтирадиганлиги сабабли, Аторвакор® ҳомилга салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Аторвакор® ни қабул қилиш ҳомиладорлик аниқлангандан сўнг дарҳол тўхтатилиши керак («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» бўлимига қаранг).

Ушбу популяция учун сезиларли туғма нуқсонлар ва абортларнинг тахминий фон хавфи номаълум. АҚШнинг умумий аҳолисида клиник жиҳатдан тан олинган ҳомиладорликларда сезиларли туғма нуқсонлар ва абортларнинг тахминий фон хавфи мос равишда 2-4% ва 15-20% ни ташкил қилади.



### Контрацепция

Аторвакор® ҳомиладор аёл томонидан қўлланилганда ҳомилага зарар этказиши мумкин. Репродуктив ёшдаги аёллар ушбу дори воситасидан фойдаланганда самарали контрацепция зарурлиги тўғрисида хабардор қилиниши керак.

### Клиник маълумотлар

Кузатув тадқиқотлари, мета-таҳлиллар ва аторвастатин кальцийини қўллаш ҳолатлари бўйича ҳисоботларнинг чекланган нашр этилган маълумотлари асосий туғма нуқсонлар ёки абортлар хавфини оширмаган.

Бошқа ХМГ-КоА редуктаза ингибиторларининг пренатал таъсиридан кейин туғма аномалиялар ҳақида камдан-кам хабарлар мавжуд. Симвастатин ёки ловастатин билан даволанган аёлларда 100 га яқин ҳомиладорликнинг истиқболли тадқиқоти шуни кўрсатдики, туғма аномалиялар, абортлар ва интраутерин ўлимлар / ўлик туғилишлар умумий популяцияда кутилганидан юқори эмас. Ҳолатларнинг сони фондаги ҳолатларга нисбатан туғма ҳомила аномалияларининг  $\geq 3-4$  барабар кўпайишини истисно қилиш учун этарли. Ҳалажакда кузатилган ҳомиладор аёлларнинг 89 фоизиди препарат билан даволаш ҳомиладорликдан олдин бошланган ва ҳомиладорлик аниқлангандан кейин триместрда тўхтатилган.

### Эмизиш даври

Аторвакор® эмизишда қарши кўрсатилган. Препаратнинг эмизикли болага ёки лактация даврига таъсири ҳақида маълумот йўқ. Аторвастатиннинг она сутига ўтиши номаълум, аммо бу синфдаги бошқа дори она сутига ўтиши кўрсатилган; Аторвастатин каламуш сутиди мавжуд. Статинлар эмизикли чақалоқларда жиддий салбий реакцияларни келтириб чиқариши мумкинлиги сабабли, Аторвакор® билан даволанишни талаб қиладиган аёллар эмизмасликлари керак (Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар бўлимига қаранг).

### Автомобил транспорт воситаларини ёки бошқа механизмларни бошқаришга таъсир қилиши

Дори транспорт воситасини бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлашда реакция тезлигига жуда кам таъсир қилади.

### Дозани ошириб юборилиши

Аторвакор® дозасини ошириб юбориш учун махсус даволаш мавжуд эмас. Дозани ошириб юбориш ҳолатларида беморга симптоматик даволаш керак ва агар керак бўлса, қўллаб-қувватловчи чоралар қўлланилиши керак. Препаратнинг плазма оқсиллари билан юқори даражада боғланиши туфайли гемодиализ орқали Аторвакор® клиренсининг сезиларли даражада ошиши кутилмаслиги керак.

### Чиқарилиши

40 мг таблеткалар: № 30 (10 x 3) блистерларда тиббий фойдаланиш бўйича кўрсатмалар билан бирга ўрамда.

80 мг таблеткалар: № 30 (6 x 5) блистерларда тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга ўрамда.

### Сақлаш шартлари

Асл ўрамда 25 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақланг.

Болалар элолмайдиган жойда сақлансин.

### Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Ўрамда кўрсатилган яроқлилиқ муддати ўтганидан кейин препаратни ишлатманг.

### Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.



**Ишлаб чиқарувчи.**

Украина , 04080, Киев, Кирилловская кўчаси, 63 уй

**Ишлаб чиқарувчининг жойлашган жойи ва унинг иш жойининг манзили**

Украина , 04080, Киев, Кирилловская кўчаси, 74 уй

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили**

“Фармак” АЖнинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

100170 Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек тумани, Зиелилар кўчаси, 12а, 1/2

электрон почта: [info@farmak.ua](mailto:info@farmak.ua)

Тел: +998 (71) 235-77-13, +998 (71) 235-67-05