

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
АТОРИС®

Препаратнинг савдо номи: Аторис®

Таъсир этувчи модда (ХПН): аторвастатин

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Плёнка қобик билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

Ядроси:

фаол модда: 41,44 мг кальций аторвастатини 40,00 мг аторвастатинга эквивалент.

ёрдамчи моддалар: повидон, натрий лаурилсульфати, кальций карбонати, микрокристалл целлюлоза, лактоза моногидрати, натрий кроскармеллозаси, магний стеарати.

Қобиги: гипромеллоза, титан диоксиди (E171), макрогол 400.

Таърифи: думалоқ шаклли, икки ёқлама бироз қаварик, оқ рангли плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: гиполипидемик восита

АТХ коди: C10AA05

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Аторвастатин – стероидлар, жумладан холестерин (ХС) ўтмишдоши - 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА ни мевалонатга айлантирувчи асосий фермент - ГМГ-КоА-редуктазининг селектив рақобатли ингибитори. Синтетик гиполипидемик восита.

Гомозигот ва гетерозигот оилавий гиперхолестеринемияси, гиперхолестеринемиянинг оилавий бўлмаган шакллари ва аралаш дислипидемияси бўлган пациентларда аторвастатин умумий ХС нинг, холестерин паст зичликдаги липопротеинларнинг (ХС-ПЗЛП) ва аполипотеин В нинг (апо-В), ҳамда холестерин жуда паст зичликдаги липопротеинларнинг (ХС-ЖПЗЛП) ва триглицеридларнинг (ТГ) қон плазмасида концентрациясини пасайтиради, холестерин юқори зичликдаги липопротеинларнинг зардобли концентрациясини ошишини чақиради.

Аторвастатин жигарда ГМГ-КоА-редуктазани ва ХС синтезини ингибиция қилиб ва хужайраларнинг юзасида ПЗЛП "жигар" рецепторларининг миқдорини ошириб, қон плазмасида ХС ва ХС-ПЗЛП концентрацияларини пасайтиради, бу ХС-ПЗЛП нинг ишғол қилиниши ва катаболизмини кучайтирилишига олиб келади.

Аторвастатин ХС-ПЗЛП ҳосил бўлишини ва ПЗЛП зарраларининг миқдорини камайтиради, ПЗЛП-зарраларнинг макбул сифатли ўзгариши билан биргаликда ПЗЛП-рецепторларнинг фаоллигини яққол кўринувчан ва турғун ошишини чақиради, ҳамда бошқа гиполипидемик воситалар билан даволашга турғун гомозигот ирсий оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентларнинг қон плазмасида ХС-ПЗЛП концентрациясини пасайтиради.

Аторвастатин 10 мг дан 80 мг гача дозаларда ХС концентрациясини 30-46% га, ХС-ПЗЛП - 41-61% га, апо-В – 34-50% га ва ТГ – 14-33% га пасайтиради. Гетерозигот оилавий гиперхолестеринемияси, гиперхолестеринемиянинг оилавий бўлмаган шакллари ва аралаш гиперлипидемияси бўлган пациентларда, жумладан 2-тур қандли диабети бўлган пациентларда даволаш натижалари ўхшашдир.

Изолятцияланган гипертриглицеридемияси бўлган пациентларда аторвастатин умумий ХС, ХС-ПЗЛП, ХС-ЖПЗЛП, апо-В, ТГ концентрацияларини пасайтиради ва ХС-ЮЗЛП концентрациясини оширади. Дисбеталипопротеинемияси бўлган пациентларда

аторвастатин холестерин ўрта зичликдаги липопротеинларнинг (ХС-ЎЗЛП) концентрациясини пасайтиради.

Фредриксон таснифланиши бўйича IIa ва IIb турдаги гиперлипопротеинемияси бўлган пациентларда дастлабки кўрсаткич билан таққослаш бўйича аторвастатин (10-80 мг) билан даволашда қон плазмасида ХС-ЎЗЛП концентрациясининг ошишини ўртача қиймати 5,1-8,7% ни ташкил қилади ва дозага боғлиқ эмас. Нисбатлар катталигини аҳамиятли дозага боғлиқ: ХС/ХС-ЎЗЛП ва ХС-ПЗЛП/ХС-ЎЗЛП 29-44% ва мувофиқ тарзда 37-55% га пасайиши мавжуд.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Аторвастатин ичга қабул қилингандан кейин тез сўрилади: қон плазмасида унинг максимал концентрацияга эришиш вақти (TC_{max}) 1-2 соатни ташкил қилади. Аёлларда аторвастатиннинг максимал концентрацияси (C_{max}) 20% га юқорироқ, «концентрация-вақт» эгри чизиғи остидаги майдон (AUC) эса - эркакларга қараганда 10% га пастроқ. Сўрилиш даражаси ва қон плазмасидаги концентрация дозага пропорционал ҳолда ортади. Таблеткалар шаклидаги аторвастатиннинг биоэришимлиги эритма кўринишидаги аторвастатин билан таққослаш бўйича 95-99% ни ташкил қилади. Мутлоқ биоэришимлик - тахминан 14%, ГМГ-КоА-редуктазага нисбатан ингибиция қилувчи фаолликнинг тизимли биоэришимлиги - тахминан 30% ни ташкил қилади. Паст тизимли биоэришимлик меъда-ичак йўлининг шиллиқ қаватида ва/ёки жигар орқали «бирламчи ўтиш» даги претизим метаболизми билан ифодаланган. Овқат қабул қилиниши препарат абсорбациясининг тезлиги ва даражасини бир оз пасайтиради (25% ва мувофиқ тарзда 9%, бу ҳақда C_{max} ва AUC аниқлаш натижалари далолат беради), бироқ қон плазмасида ХС-ПЗЛП концентрациясининг пасайиши аторвастатинни оч қоринга қабул қилинишдаги шундай билан ўхшаш. Аторвастатин эрталабки вақтда қабул қилингандан кейинги пайтга қараганда, унинг кечки вақт қабул қилингандан кейин қон плазмасидаги концентрацияси пастроқ (C_{max} ва AUC – тахминан 30% га) бўлганига қарамасдан, қон плазмасида ХС-ПЗЛП концентрациясининг пасайиши препарат қабул қилинаётган сутканинг вақтига боғлиқ эмас.

Тақсимланиши

Аторвастатин тақсимланишини ўртача ҳажми тахминан 381 л.ни ташкил қилади. Қон плазмаси оксиллари билан боғланиш - 98% дан кам эмас. Эритроцитлар/қон плазмасида микдорнинг нисбати тахминан 0,25ни ташкил қилади, яъни аторвастатин эритроцитларга ёмон кириб боради.

Метаболизми

Аторвастатин орто- ва пара-гидроксилирланган ҳосилалар ва β -оксидланишнинг турли маҳсулотларини ҳосил қилиш билан аҳамиятли даражада метаболизацияга учрайди. *In vitro* шароитларида орто- ва парагидроксилирланган метаболитлар аторвастатинда шундай билан қиёсланувчи ГМГ-КоА-редуктазага ингибиция қилувчи таъсир кўрсатади. ГМГ-КоА-редуктаза фаоллигининг тахминан 70% га пасайиши фаол айланувчи метаболитларнинг таъсири ҳисобига содир бўлади. *In vitro* шароитдаги тадқиқотларининг натижалари жигар СУР3А4 изоферменти аторвастатиннинг метаболизмида муҳим роль ўйнашини тахмин қилишга асос яратади. Ушбу далилнинг фойдасига, ушбу изоферментнинг ингибитори ҳисобланувчи эритромициннинг бир вақтда қабул қилинишида қон плазмасида аторвастатин концентрациясини ортишига далолат беради. *In vitro* шароитдаги тадқиқотлари шунингдек аторвастатин СУР3А4 изоферментининг кучсиз ингибитори ҳисобланишини кўрсатди. Аторвастатин терфенадиннинг қон плазмасидаги концентрациясига клиник аҳамиятли таъсир қилмайди, у, асосан, СУР3А4 изоферменти билан метаболизация қилинади, шунинг учун унинг СУР3А4 изоферментининг бошқа субстратларининг фармакокинетикасига аҳамиятли таъсири эҳтимоли кам.

Чиқарилиши

Аторвастатин ва унинг метаболитлари асосан жигар ва/ёки жигардан ташқари метаболизмдан кейин сафро билан чиқарилади (аторвастатин яққол кўринувчан меъда-ичак қайта айланишига учрамайди). Ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) тахминан 14 соатни ташкил қилади, бунда препаратнинг ГМГ-КоА-редуктазага нисбатан ингибиция қилувчи самараси айланувчи метаболитларнинг фаоллиги билан тахминан 70% га белгилаб берилади ва уларнинг мавжудлиги муносабати билан тахминан 20-30 соат сақланиб қолади. Ичга қабул қилингандан кейин сийдикда препаратнинг қабул қилинган дозадан 2% дан миқдори аниқланади.

Аторвастатин OATP1B1 ва OATP1B3 транспортерлари, жигар ферментлари транспортерлари субстратлари ҳисобланади. Аторвастатиннинг метаболитлари бўлиб OATP1B1 субстратлари ҳисобланади. Аторвастатин шунингдек кўпчилик дори турғунлиги 1 (КДТ1) эффлюкс транспортерлар ва сут беги саратонининг оксиди резистентлиги (BCRP) каби идентификация қилинади, улар ичак абсорбциясини ва аторвастатиннинг билиар клиренсини чеклаши мумкин.

Пациентларнинг махсус гуруҳлари

Кекса ёшдаги пациентлар

65 ёшдан катта пациентларнинг қон плазмасида аторвастатин концентрацияси навқирон ёшдаги катта пациентлардагига қараганда юқорироқ (C_{max} – тахминан 40% га, AUC – тахминан 30% га). Препаратнинг самарадорлиги ва хавфсизлигидаги, ҳамда кекса ёшдаги пациентларда умумий популяция билан таққослаш бўйича гиполипидемик даволашнинг мақсадига эришишдаги фарқлар аниқланмаган.

Болалар

Таннер 1 шкаласи бўйича ($N = 15$) ва ≥ 2 ($N = 24$) (6-17 ёшдаги) ва гетерозигот оилавий гиперхолестеринемияси ва ХС-ПЗЛП дастлабки концентрацияси ≥ 4 ммоль/л баҳолаши бўлган болалар 8-хафталик очик тадқиқотда 5 мг ёки 10 мг чайналувчи таблеткалар кўринишида ва мувофиқ тарзда 10 мг ёки 20 мг дозада суткада 1 марта плёнка қобик билан қопланган таблеткаларни қабул қилганлар. Аторвастатин қабул қилаётган популяциянинг фармакокинетик моделида ягона аҳамиятли ковариат бўлиб тана вазни бўлган. Болаларда аторвастатиннинг туюлувчи клиренси тана вазни бўйича аллометрик ўлчашда катта пациентлардаги шундайdan фарқ қилмаган. Аторвастатин ва о-гидроксиаторвастатин таъсири оралигида ХС-ПЗЛП ва ХСнинг кетма-кет пасайиши кузатилган.

Буйраклар функциясининг бузилиши

Буйраклар функциясининг бузилиши қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясига ёки липид алмашувининг кўрсаткичларига таъсир қилмайди, шу муносабат билан буйраклар функциясининг бузилиши бўлган пациентларда дозанинг ўзгартирилиши талаб этилмайди.

Буйрак етишмовчилигининг терминал босқичи бўлган пациентларда аторвастатиннинг қўлланилиши тадқиқотлари ўтказилмаган. Аторвастатин қон плазмаси оксиллари билан жадал боғланиши оқибатида гемодиализ давомида чиқарилмайди.

Жигар функциясининг бузилиши

Препарат концентрацияси алкоголь жигар циррози бўлган пациентларда (Чайлд-Пью таснифланиши бўйича В синфи) аҳамиятли (C_{max} – тахминан 16 мартага, AUC – тахминан 11 мартага) ортади.

ГМГ-КоА-редуктаза, жумладан аторвастатиннинг барча ингибиторларининг жигар ишғол этилиши, OATP1B1 транспортери иштирокида амалга ошади. SLCO1B1 генетик полиморфизми бўлган пациентларда аторвастатин экспозициясининг ортиш хавфи мавжуд, бу рабдомиолизнинг ривожланиш хавфини ортишига олиб келиши мумкин. OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) кодловчи ген полиморфизми бундай генотипик ўзгаришсиз бўлган пациентлар (с.521TT) билан таққослаш бўйича аторвастатин экспозициясининг (AUC) ортиши билан 2,4 мартага боғлиқ. Бундай пациентларда шунингдек генетик бузилишлар

билан боғлиқ бўлган жигар билан аторвастатин ишғол қилиниши бузилиши кузатилиши мумкин. Самарадорликка нисбатан эҳтимолли оқибатлар номаълум.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Аторвастатин фармакокинетикасига бошқа препаратларнинг таъсири

Препарат, дозаланиши	Аторвастатин		
	Доза (мг)	AUC ^{&} ўзгариши	C _{max} ^{&} ўзгариши
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, доимий доза	10 мг суткада 1 марта 28 кун давомида	↑ 8,7 мартага	↑ 10,7 мартага
Типранавир 500 мг суткада 2 марта/ритонавир 200 мг суткада 2 марта 7 кун давомида	10 мг, бир марта	↑ 9,4 мартага	↑ 8,6 мартага
Глекапревир 400 мг суткада 1 марта/пибрентасвир 120 мг суткада 1 марта 7 кун давомида	10 мг суткада 1 марта 7 кун давомида	↑ 8,3 мартага	↑ 22,0 мартага
Телапревир 750 мг ҳар 8 соатда 10 кун давомида	20 мг, бир марта	↑ 7,9 мартага	↑ 10,6 мартага
Лопинавир 400 мг суткада 2 марта/ритонавир 100 мг суткада 2 марта 14 кун давомида	20 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	↑ 5,9 мартага	↑ 4,7 мартага
Кларитромицин 500 мг суткада 2 марта 9 кун давомида	80 мг суткада 1 марта 8 кун давомида	↑ 4,5 мартага	↑ 5,4 мартага
‡ Саквинавир 400 мг суткада 2 марта/ритонавир 400 мг суткада 2 марта 15 кун давомида	40 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	↑ 3,9 мартага	↑ 4,3 мартага
Дарунавир 300 мг суткада 2 марта/ритонавир 100 мг суткада 2 марта 9 кун давомида	10 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	↑ 3,4 мартага	↑ 2,2 мартага
Итраконазол 200 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	40 мг, бир марта	↑ 3,3 мартага	↑ 1,2 мартага
Боцепревир 800 мг суткада 3 марта 7 кун давомида	40 мг, бир марта	↑ 2,3 мартага	↑ 2,7 мартага
Фосампренавир 700 мг суткада 2 марта/ритонавир 100 мг суткада 2 марта 14 кун давомида	10 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	↑ 2,5 мартага	↑ 2,8 мартага
Фосампренавир 1400 мг	10 мг суткада 1	↑ 2,3 мартага	↑ 4,0 мартага

суткада 2 марта 14 кун давомида	марта 4 кун давомида		
Элбасвир 50 мг суткада 1 марта/гразопревир 200 мг суткада 1 марта 13 кун давомида	10 мг, бир марта	↑ 1,95 мартага	↑ 4,3 мартага
Нелфинавир 1250 мг суткада 2 марта 14 кун давомида	10 мг суткада 1 марта 28 кун давомида	↑ 1,74 мартага	↑ 2,2 мартага
Дилтиазем 240 мг суткада 1 марта 28 кун давомида	40 мг, бир марта	↑ 1,51 мартага	↑ 1,0 мартага
Грейпфрут шарбати 240 мл суткада 1 марта*	40 мг, бир марта	↑ 1,37 мартага	↑ 1,16 мартага
Гемфиброзил 600 мг суткада 2 марта 7 кун давомида	40 мг, бир марта	↑ 1,35 мартага	↓ 1,0 мартага
Эритромицин 500 мг суткада 4 марта 7 кун давомида	10 мг, бир марта	↑ 1,33 мартага	↑ 1,38 мартага
Амлодипин 10 мг, бир марта	80 мг, бир марта	↑ 1,18 мартага	↓ 0,91 мартага
Рифампицин 600 мг суткада 1 марта 7 кун давомида (бир вақтда қўллаш) [†]	40 мг, бир марта	↑ 1,12 мартага	↑ 2,9 мартага
Фенофибрат 160 мг суткада 1 марта 7 кун давомида	40 мг, бир марта	↑ 1,03 мартага	↑ 1,02 мартага
Циметидин 300 мг суткада 4 марта 2 ҳафта давомида	10 мг суткада 1 марта 2 ҳафта давомида	↓ 1,00 мартага	↓ 0,89 мартага
Колестипол 10 мг суткада 2 марта 28 ҳафта давомида	40 мг суткада 1 марта 28 ҳафта давомида	Ўрнатилмаган	↓ 0,74** мартага
Маалокс ТС [®] 30 мл суткада 1 марта 17 кун давомида	10 мг суткада 1 марта 15 кун давомида	↓ 0,66 мартага	↓ 0,67 мартага
Эфавиренз 600 мг суткада 1 марта 14 кун давомида	10 мг 3 кун давомида	↓ 0,59 мартага	↓ 1,01 мартага
Рифампицин 600 мг суткада 1 марта 5 кун давомида (алоҳида қабул қилиш) [†]	40 мг, бир марта	↓ 0,20 мартага	↓ 0,6 мартага

[&] Даволаш турлари нисбати тақдим этилган (препаратнинг аторвастатин билан биргаликда бир вақтда қўллаш фақат аторвастатиннинг қўлланилиши билан таққослашда).

* Грейпфрут шарбатининг аҳамиятли истеъмол қилиниши (≥ 750 мл-суткада 1,2 л) AUC (2,5 мартагача) ва/ёки $C_{\max}$ (1,71 мартагача) катта ортиши кузатилган.

** Препаратни қабул қилишдан кейин 8-16 соат ўтиб бир марта олинган намуна асосида.

† Рифампицин ўзаро таъсирнинг икки томонлама механизмга эга бўлганлиги сабабли, аторвастатин ва рифампицинни бир вақтда юбориш тавсия этилади. Рифампициндан кейин аторвастатиннинг анча кеч қабул қилиниши қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг аҳамиятли пасайиши билан боғлиқ.

‡ Ушбу тадқиқотда қўлланилувчи саквинавир/ритонавир дозаси клиник амалиётда қўлланилувчи дозаланишдан фарқланади. Клиник қўлланилишда аторвастатиннинг экспозициясининг ортиши ушбу тадқиқотда кузатилувчига қараганда баландроқ эҳтимоллигини инобатга олиш керак. Шу муносабат билан аторвастатиннинг анча паст дозасини қўллаш керак.

Аторвастатиннинг бошқа препаратларнинг фармакокинетикасига таъсири

Аторвастатин	Аторвастатин билан бир вақтда қўлланилувчи препарат, дозаланиши		
	Препарат/Доза (мг)	AUC ^{&} ўзгариши	C _{max} ^{&} ўзгариши
80 мг суткада 1 марта 15 кун давомида	Антипирин 600 мг бир марта	↑ 1,03 мартага	↓ 0,89 мартага
80 мг суткада 1 марта 10 кун давомида	Дигоксин 0,25 мг суткада 1 марта 20 кун давомида	↑ 1,15 мартага	↑ 1,23 мартага
40 мг суткада 1 марта 22 кун давомида	Перорал контрацептив препаратлар суткада 1 марта 2 ой давомида: - норэтиндрон 1 мг, - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 1,28 мартага	↑ 1,23 мартага
10 мг бир марта	Типранавир 500 мг суткада 2 марта/ритонавир 200 мг суткада 2 марта 7 кун давомида	↑ 1,08 мартага	↑ 0,96 мартага
10 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	Фосампренавир 1400 мг суткада 2 марта 14 кун давомида	↓ 0,73 мартага	↓ 0,82 мартага
10 мг суткада 1 марта 4 кун давомида	Фосампренавир 700 мг суткада 2 марта/ритонавир 100 мг суткада 2 марта 14 кун давомида	↑ 0,99 мартага	↑ 0,94 мартага

[&] Даволаш турлари нисбати тақдим этилган (препаратнинг аторвастатин билан биргаликда бир вақтда қўллаш фақат аторвастатиннинг қўлланилиши билан таққослашда).

Қўлланилиши

Гиперхолестеринемия:

- парҳезга ва даволашнинг бошқа номедикаментоз усулларига жавоб етарлича бўлмаганида, бирламчи гиперхолестеринемияси, жумладан оилавий гиперхолестеринемияси (гетерозигот вариант) ёки мажмуалнган (аралаш вариант) гиперлипидемияси (мувофиқ тарзда Фредриксон таснифланиши бўйича IIa ва IIb тур) бўлган катталар, ўсмирлар ва 10 ёш ва ундан катта болаларда кўтарилган умумий ХС, ХС-ПЗЛП, апо-В ва ТГ пасайтириш учун парҳезга қўшимча сифатида;
- даволашнинг бошқа гиполипидемик усулларига қўшимча сифатида (масалан, ПЗЛП-аферез), ёки агар даволашнинг бундай усуллари эришимли бўлмаганида гомозигот оилавий гиперхолестеринемияси бўлган катталарда кўтарилган умумий ХС, ХС-ПЗЛП ни пасайтириш учун.

Юрак-қон томир касалликларини олдини олиш

- хавфнинг бошқа омилларига тузатиш киритилишига қўшимча сифатида бирламчи юрак-қон томир ҳолатларининг ривожланишини юқори хавфига эга бўлган катта пациентларда юрак-қон томир ҳолатларини олдини олиш;
- ўлим даражасини, МИ, инсультларни, стенокардия сабаби бўйича такрорий госпитализация ва реваскуляризация заруратини пасайтириш мақсадида ЮИК бўлган пациентларда юрак-қон томир асоратларини иккиламчи олдини олиш.

Қўллаш усули ва дозалари

Ичга. Овқат қабул қилишдан қатъий назар сутканинг ҳар қандай вақтида қабул қилиш мумкин.

Аторис® препарати билан даволашни бошлашдан аввал парҳез, жисмоний машқлар ва семизлиги бўлган пациентларда тана вазнини пасайтириш, ҳамда асосий касалликни даволаш ёрдамида гиперхолестеринемияни назорат қилишга эришишга уриниб кўриш керак.

Пациентга препаратни буюришда стандарт гипохолестеринемик парҳезни тавсия қилиш зарур, у унга даволашнинг бутун даври давомида риоя қилиши керак.

Аторис® препаратининг дозаси 10 мг.дан 80 мг.гача суткада 1 марта ораликда ўзгариб туради ва қон плазмасида ХС-ПЗЛП концентрацияси, даволаш мақсади ва ўтказилувчи даволашга шахсий жавобни инобатга олиш билан танланади.

Аторис® препаратининг максимал суткалик дозаси 80 мг.ни ташкил қилади.

Даволаш бошида ва/ёки Аторис® препаратининг дозасини ошириш вақтида ҳар 2 - 4 ҳафтада қон плазмаси липидларини концентрациясини назорат қилиш ва мувофиқ тарзда препаратнинг дозасига тузатиш киритиш зарур.

Бирламчи гиперхолестеринемия ва мажмуаланган (аралаш) гиперлипидемия

Кўпчилик пациентлар учун Аторис® препаратининг тавсия этилувчи дозаси 10 мг суткада 1 мартани ташкил қилади, даволаш таъсири 2 ҳафта давомида намоён бўлади ва одатда максимумга 4 ҳафта ўтиб эришилади. Узоқ муддатли даволашда самара сақланиб қолади.

Гомозигот оилавий гиперхолестеринемия

Кўпчилик ҳолатларда 80 мг.дан суткада 1 марта буюрилади (қон плазмасида ХС-ПЗЛП концентрациясининг пасайиши 18-45%).

Гетерозигот оилавий гиперхолестеринемия

Бошланғич доза суткада 10 мг ни ташкил қилади. Дозани якка тартибда танлаш ва суткада 40 мг.гача эҳтимолли ошириш билан ҳар 4 ҳафта давомида дозанинг долзарблигини баҳолаш керак. Кейин эса доза ёки максималгача оширилиши мумкин - суткада 80 мг, ёки суткада 40 мг дозада аторвастатинни қабул қилиш билан сафро кислоталарининг секвестрантлари билан бирлаштирилиш эҳтимоли бор.

Юрак-қон томир касалликларини олдини олиш

бирламчи олдини олиш тадқиқотларида аторвастатин дозаси суткада 10 мг ни ташкил қилган. Замонавий тавсиялар билан мувофиқликда ХС-ПЗЛП қийматларига эришиш мақсадида дозани ошириш зарур бўлиши мумкин.

10 ёшдан 18 ёшгача болаларда гетерозигот оилавий гиперхолестеринемияда қўлланилиши

Тавсия этилувчи бошланғич доза - 10 мг суткада 1 марта. Доза клиник самара ва кўтараолишликка боғлиқ ҳолда суткада 80 мг.гача оширилиши мумкин.

Аторис® препарати дозасини гиполипидемик даволашнинг мақсадига боғлиқ ҳолда танлаш зарур. Дозага тузатиш киритиш 4 ҳафтада 1 марта ёки ундан кўп вақт оралигида ўтказилиши керак.

Жигар функциясининг бузилиши

Жигар функциясининг бузилишида Аторис® препаратининг дозасини "жигар" трансаминазаларининг: аспартатаминотрансфераза (АСТ) ва аланинаминотрансфераза (АЛТ), зардобли фаоллигини назорат қилишда пасайтириш зарур.

Буйраклар функциясининг бузилиши

Буйраклар функциясининг бузилиши аторвастатиннинг концентрациясига ёки қон плазмасида ХС-ПЗЛП концентрациясининг пасайтириш даражасига таъсир қилмайди, шунинг учун препаратнинг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Кекса ёшдаги пациентлар

Кекса ёшдаги пациентларда Аторис® препаратининг даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигидаги фарқлар умумий популяция билан таққослаш бўйича аниқланмаган, дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Бошқа дори воситалари билан бир вақтда қўлланилиши

Циклоспорин, талапревир ёки типранавир/ритонавир мажмуаси билан бир вақтда қўллаш заруратида Аторис® препаратининг дозаси суткада 10 мг дан ошмаслиги керак.

ОИТВ протеазаси ингибиторлари, С гепатити вирусининг протеазаси ингибиторлари (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицин ва итраконазол билан бир вақтда қўлланилишида аторвастатиннинг энг паст самарали дозаси қўллаш ва эҳтиёткорликка риоя қилиш керак. Аторвастатин билан СВГ ни даволаш учун (элбасвир/гразопревир) вирусларга қарши препаратларни бир вақтда қўлловчи пациентларда аторвастатин дозаси суткада 20 мг дан ошмаслиги керак. Летермовирни циклоспорин билан биргаликда қабул қилаётган пациентларга аторвастатиннинг қўлланилиши тавсия этилмайди.

Ножўя таъсирлари

Аторис® препарати одатда яхши кўтараолинади, ножўя реакциялар, одатда, енгил ва ўткинчи. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) ножўя самараларнинг ривожланиш тез-тезлиги таснифланиши: жуда тез-тез $\geq 1/10$, тез-тез $\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача, тез-тез эмас $\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача, кам ҳолларда $\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача, жуда кам ҳолларда $< 1/10000$, тез-тезлиги номаълум - мавжуд бўлган маълумотлар асосида баҳоланиши мумкин эмас.

Юқумли ва паразитар касалликлар:

тез-тез: назофарингит.

Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар:

кам ҳолларда: тромбоцитопения.

Иммун тизими томонидан бузилишлар:

тез-тез: аллергия реакциялар;

жууда кам ҳолларда: анафилаксия.

Модда алмашинуви ва озиқланиш томонидан бузилишлар:

тез-тез: гипергликемия;

тез-тез эмас: гипогликемия, тана вазнининг ортиши, анорексия;

тез-тезлик номаълум: қандли диабет (ривожланиш тез-тезлиги хавф омилларининг мавжудлигига ёки мавжуд эмаслигига боғлиқ [оч қоринга қонда глюкоза концентрацияси $\geq 5,6$ ммоль/л, тана вазни индекси [ТВИ] > 30 кг/м² тана юзасининг майдони, қон плазмасида ТГ юқори концентрацияси, анамнезда артериал гипертензия])

Руҳиятнинг бузилиши:

тез-тез эмас: «даҳшатли» туш кўришлар, уйқусизлик;

тез-тезлик номаълум: депрессия.

Нерв тизими томонидан бузилишлар:

тез-тез: бош оғриғи;

тез-тез эмас: бош айланиши, парестезия, гипестезия, таъм билишнинг бузилиши, амнезия;

кам ҳолларда: периферик нейропатия;

тез-тезлик номаълум: хотирани йўқотиш ёки унинг пасайиши.

Кўриш аъзолари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: кўзлар олдида «парданинг» пайдо бўлиши;

кам ҳолларда: кўришни бузилиши.

Эшитиш аъзолари томонидан бузилишлар ва лабиринт бузилишлар:

тез-тез эмас: кулоқлардаги шовқин.

жуда кам ҳолларда: эшитишни йўқолиши.

Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси аъзолари томонидан бузилишлар ва средостения:

тез-тез: томоқдаги оғриқ, бурундан қон кетиши;

тез-тезлик номаълум: ўпкаларни интерстициал касалликларининг якка ҳолатлари (одатда узоқ муддатли қўллашда).

Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан бузилишлар:

тез-тез: қабзият, метеоризм, диспепсия, кўнгил айниши, диарея;

тез-тез эмас: қусиш, қориндаги оғриқ, кекирик, панкреатит, қориндаги ноқулайлик.

Жигар ва сафро чиқарувчи йўллар томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: гепатит;

кам ҳолларда: холестаза.

Тери ва териости тўқималари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: эшакеми, тери қичишиши, тери тошмаси, алопеция;

кам ҳолларда: ангионевротик шиш, буллез тошма, полишаклли экссудатив эритема (жумладан Стивенс-Джонсон синдроми), токсик эпидермал некролиз (Лайелл синдроми).

Суяк-мушак ва уловчи тўқималар томонидан бузилишлар:

тез-тез: миалгия, артралгия, оёқ-қўллардаги оғриқ, мушакларнинг тиришиши, бўғимларнинг шишганлиги, орқадаги оғриқ, скелет-мушаклардаги оғриқ;

тез-тез эмас: бўйиндаги оғриқ, мушаклар кучсизлиги;

кам ҳолларда: миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (баъзи ҳолатларда пайларнинг узилиши билан), мушакларнинг узилиши;

жуда кам ҳолларда: югуриксимон синдром;

тез-тезлик номаълум: иммун ифодаланган некротизация қилинувчи миопатия.

Буйраклар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар:

жуда кам ҳолларда: иккиламчи буйрак етишмовчилиги.

Жинсий аъзолар ва сут безлари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: импотенция;

жуда кам ҳолларда: гинекомастия.

Юбориш жойида умумий бузилишлар ва нуқсонлар:

тез-тез эмас: ҳолсизлик, астеник синдром, кўкракдаги оғриқ, периферик шишлар, юқори чарчоқлилик, безгак.

Лаборатор ва инструментал маълумотлар:

тез-тез: қон плазмасида «жигар» синовларининг (АСТ ва АЛТ) натижаси меъёрларидан оғиш, зардобли креатинфосфокиназининг (КФК) фаоллигини ортиши;

тез-тез эмас: лейкоцитурия;

тез-тезлик номаълум: гликолизацияланган гемоглобиннинг (HbA1) концентрациясини ортиши.

Болалар

Аторвастатин билан даволашни олган 10 ёшдан 17 ёшгача болаларда, плацебо қабул қилган пациентлардаги шундай билан ўхшаш ножўя белгиларнинг профили кузатилган, бунда сабабли-оқибатли алоқани баҳолашга боғлиқ бўлмаган кўпинча иккила гуруҳларда анча тез-тез учраган ножўя белгилар инфекциялар бўлган. 3-йиллик тадқиқотда умумий етилиши ва ривожланиш баҳоланиши, Таннер шкаласи бўйича босқичларни ва бўй ва тана вазнини ўлчаш баҳоланишига биноан ўсиш ва жинсий етилишига клиник аҳамиятли таъсирлар кузатилмаган. Болаларда хавфсизлик ва кўтараолишлик профили катталардаги аторвастатиннинг маълум хавфсизлик профилига ўхшаш бўлган.

Хавфсизлик бўйича клиник маълумотлар базаси ўз ичига аторвастатин қабул қилган 520 та болалар учун хавфсизлик бўйича маълумотларни киритади, уларнинг орасида 7 пациент <6 ёшда, 121 пациент 6 ёшдан 9 ёшгача, ва 392 пациент 10 ёшдан 17 ёшгача

бўлган. Мавжуд бўлган маълумотлар асосида болалардаги ножўя реакцияларнинг тез-тезлиги, тури ва оғирлик даражаси катталардаги шундайлар билан ўхшаш бўлган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Препаратнинг ҳар қандай компонентиға юқори сезувчанлик.
- Жигарнинг фаол касалланиши ёки меъёрнинг юқори чегараси билан таққослаш бўйича 3 мартадан кўп ноаниқ генездеги қон плазмасида "жигар" трансминазаларининг фаоллигини ортиши.
- Ҳомиладорлик.
- Лактация даври.
- Контрацепциянинг адекват усуллари қўлламаётган бола туғиш ёшидаги аёллар.
- 18 ёшгача (ушбу ёш гуруҳида препаратнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги бўйича клиник маълумотлар етарли эмас), гетерозигот оилавий гиперхолестеринемиядан ташқари (10 ёшгача бўлган болаларда қўлланилиши мумкин эмас).
- Фузид кислотаси билан бир вақтда қўлланилиши.
- Глекапревир/пибрентасвир С вирусли гепатити (СВГ) вирусларға қарши препаратлар билан даволаш.
- Лактаза танқислиги, лактозанинг қўтараолмаслиги, глюкозо-галактоз мальабсорбция синдроми, чунки Аторис® препарати лактоза сақлайди.

Эҳтиёткорлик билан

Рабдомиолиз ривожланиши омиллари мавжуд бўлган пациентларда (буйраклар фаолиятининг бузилиши, гипотериоз, анамнезда ёки оилавий анамнезда пациентларда ирсий мушаклар бузилиши, мушаклар тўқимасига ГМГ-КоА-редуктаза [стати́нлар] ёки фибратларнинг ўтказиб бўлинган токсик таъсири, анамнезда жигар касалликлари ва/ёки аҳамиятли миқдорларда алкоголь истеъмол қилувчи пациентлар, 70 ёшдан катталар, қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг ортирилиши кутилаётган ҳолатлар [масалан, бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсир]).

Дориларнинг ўзаро таъсири

Липидпасайтирувчи дозаларда (1 г/сут. дан ортиқ) циклоспорин, фибратлар, никотин кислотасининг ёки СУР3А4 изоферменти ингибиторларини (масалан, эритромицин, кларитромицин, замбуруғларға қарши воситалар - азол ҳосилалари) бир вақтда қўлланилишида ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари ёки билан даволаш вақтида миопатия ривожланиши хавфи ортади. *СУР3А4 изоферментининг ингибиторлари*

Аторвастатин СУР3А4 изоферменти томонидан метаболизацияға учратилгани сабабли, аторвастатиннинг СУР3А4 изоферменти ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясини ортишиға олиб келиши мумкин. Ўзаро таъсир ва потенциаллаш самарасининг даражаси СУР3А4 изоферментига таъсир қилишнинг вариабеллиги билан белгилаб берилади.

СУР3А4 изоферментининг кучли ингибиторлари қон плазмасида аторвастатиннинг аҳамиятли кўтарилишиға олиб келиши аниқланган. СУР3А4 изоферментининг кучли ингибиторларини (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, СВГни даволаш учун қўлланилувчи баъзи вирусларға қарши препаратлар (масалан, элбасвир/гразопревир) ва ОИТВ протеазаси ингибиторлари, жумладан ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир ва бошқалар) бир вақтда қўлланилишидан иложи борича сақланиш керак. Агар ушбу препаратларнинг бир вақтда қабул қилиниши зарур бўлса, даволашни минимал дозадан бошлаш имконини кўриб чиқиш, ҳамда аторвастатиннинг максимал дозасини пасайтириш эҳтимолини баҳолаш керак.

СУР3А4 изоферментининг ўртача ингибиторлари (масалан, эритромицин, дилтиазем, верапамил ва флуконазол) қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясини ортишиға олиб келиши мумкин. ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (стати́нлар) ва

эритромициннинг бир вақтда қўлланилиши фонида миопатиянинг ривожланиш хавфи ортиши кузатилган. Амиодарон ёки верапамил ва аторвастатиннинг ўзаро таъсирлари тадқиқотлари ўтказилмаган. Амиодарон ҳам, верапамил ҳам СYP3A4 изоферментининг фаоллигини ингибция қилиши маълум, ва ушбу препаратларнинг аторвастатин билан бир вақтда қўлланилиши аторвастатиннинг экспозициясининг ортишига олиб келиши мумкин. Шу муносабат билан аторвастатиннинг максимал дозасини пасайтириш ва СYP3A4 изоферментининг ўртача ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилишида пациентнинг ҳолатини мувофиқ мониторингини ўтказиш тавсия қилинади. Назоратни даволашни бошлашдан кейин ва СYP3A4 изоферменти ингибиторининг дозасини ўзгартириш фонида амалга ошириш керак.

ОАТР1В1 транспорт оксилнинг ингибиторлари

Аторвастатин ва унинг метаболитлари ОАТР1В1 транспорт оксилнинг субстратлари ҳисобланади. ОАТР1В1 ингибиторлари (масалан, циклоспорин) аторвастатиннинг биоэришимлигини ошириши мумкин. 10 мг дозада аторвастатинни ва 5,2 мг/кг/сут.да циклоспориннинг бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясини 7,7 марта ортишига олиб келади. Гепатоцитларда аторвастатиннинг концентрациясига "жигар" ишғол қилувчи транспортерларнинг фаолиятини сусайишига таъсир қилиши номаълум. Агар бундай препаратларни бир вақтда қўллашдан сақланиш имконияти бўлмаган ҳолатда, дозани пасайтириш ва даволаш самарадорлигини назорат қилиш тавсия этилади.

Гемфиброзил/фибралар

Монодаволашда фибраларнинг қўлланилиши фонида скелет-мушак тизими тааллуқли бўлган ножўя реакциялар, жумладан рабдомиолиз даврий кузатилган. Бундай реакцияларнинг хавфи фибраларни ва аторвастатинни бир вақтда қўллашда ортади. Агар ушбу препаратларнинг бир вақтда қўлланилишидан сақланишнинг имкони бўлмаса, у ҳолда аторвастатиннинг минимал самарали дозасини қўллаш, ҳамда пациентнинг ҳолатини мунтазам назоратини ўтказиш керак.

Эзетимиб

Эзетимибнинг қўлланилиши скелет-мушаклар тизими томонидан ножўя реакцияларнинг, жумладан рабдомиолизнинг ривожланиши билан боғлиқ. Эзетимиб ва аторвастатиннинг бир вақтда қўлланилишида бундай реакцияларнинг хавфи ортади. Бунаёй пациентлар учун синчков кузатув тавсия этилади.

Эритромицин/кларитромицин

Аторвастатин ва эритромициннинг (500 мг.дан суткада 4 марта) ёки кларитромицин (500 мг суткада 2 марта), СYP3A4 изоферменти ингибиторларининг бир вақтда қўлланилишида қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясининг ортиши кузатилади.

Протеазаларнинг ингибиторлари

Аторвастатиннинг СYP3A4 изоферментининг ингибиторлари каби маълум бўлган протеаза ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясининг ортиши билан кузатиб борилган.

Дилтиазем

40 мг дозада аторвастатиннинг 240 мг дозада дилтиазем билан бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясини кўтарилишига олиб келади.

Циметидин

Аторвастатиннинг циметидин билан клиник аҳамиятли ўзаро таъсири аниқланмаган.

Итраконазол

Аторвастатиннинг 20 мг.дан 40 мг.гача дозаларда ва итраконазолнинг 200 мг дозада бир вақтда қўлланилиши аторвастатин АУСнинг қийматининг ортишига олиб келган.

Грейпфрут шарбати

Грейпфрут шарбати СYP3A4 изоферментини ингибция қилувчи бир ёки бир нечта компонентларга эга бўлганлиги сабабли, унинг хаддан зиёд истеъмол қилиниши (қунига

1,2 л дан ортиқ) қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясининг кўтарилишини чақириши мумкин.

Транспорт оқсилнинг ингибиторлари

Аторвастатин ОАТР1В1 ва ОАТР1В3 транспортерлари, жигар ферментлари транспортерлари субстратлари ҳисобланади. Аторвастатиннинг метаболитлари бўлиб ОАТР1В1 субстратлари ҳисобланади. Аторвастатин шунингдек КДТ1 ва BCRP эффлекс транспортерларнинг субстратлари каби идентификация қилади, улар аторвастатиннинг ичак абсорбциясини ва билиар клиренсини чеклаши мумкин.

10 мг дозада аторвастатин ва 5,2 мг/кг/сут доза циклоспориннинг бир вақтда қўлланилиши аторвастатиннинг тизимли таъсир қилиш даражасининг ортишига олиб келган (AUC кўрсаткичининг 8,7 мартага ортиши). Транспорт оқсилларнинг ингибиторлари аторвастатиннинг тизимли экспозициясини ошириши мумкин. Циклоспорин ҳам, летермовир ҳам аторвастатиннинг, айнан эса ОАТР1В1/1В3, Р gr ва BCRP тақсимланишида иштирок этувчи транспортчиларнинг ингибиторлари ҳисобланади, бу аторвастатиннинг тизимли экспозициясининг кўтарилишига олиб келади. Гепатитларда аторвастатин экспозициясига жигар қамраб олиши транспортчиларини сусайтирилишига таъсири номаълумдир. Агар бир вақтда қўлланилишдан сақланишнинг имкони мавжуд бўлмаган ҳолатда дозани пасайтириш ва даволаш самарадорлигини клиник мониторинги тавсия этилади.

Элбасвир ва grazoprevir ОАТР1В1, ОАТР1В3, МЛУ1 ва BCRP ингибиторлари ҳисобланади, натижада, улар аторвастатиннинг тизимли таъсир қилиш даражасини орттиради. Аторис® препаратини эҳтиёткорлик билан ва энг паст зарурий дозада қўллаш керак.

СYP3A4 изоферментининг индукторлари

Аторвастатиннинг СYP3A4 изоферменти индукторлари (масалан, эфавиренз, рифампицин, Қизилпойча тешилган препаратлари) билан бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясининг пасайишига олиб келиши мумкин. Рифампицин (СYP3A4 изоферменти индуктори ва ОАТР1В1 гепатитларнинг транспорт оқсили ингибитори) билан ўзаро таъсирнинг икки томонлама механизми оқибатида аторвастатин ва рифампициннинг бир вақтда қўлланилиши тавсия этилади, чунки рифампицинни қабул қилингандан кейин аторвастатиннинг муддати узайтирилган қабул қилиниши қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясини аҳамиятли пасайишига олиб келади. Бироқ рифампициннинг гепатоцитларда аторвастатиннинг концентрациясига таъсири номаълум, ва агар бир вақтда қўлланилишдан сақланиш имкони бўлмаган ҳолатда, даволаш вақтида бундай мажмуанинг самарадорлигини синчков назорат қилиш керак.

Антацидлар

Магний гидроксиди ва/ёки алюминий гидроксидига эга бўлган суспензиянинг ичга бир вақтда қабул қилиниши, қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясини пасайтирган (AUC ўзгариши: 0,66), бироқ қон плазмасида ХС-ПЗЛП концентрациясининг пасайиш даражаси бунда ўзгармаган.

Феназон

Аторвастатин феназоннинг фармакокинетикасига таъсир қилмайди, шунинг учун цитохром тизимининг худди ўша изоферментлари билан метаболизация қилинувчи бошқа препаратлар билан ўзаро таъсири кутилмайди.

Колестипол

Колестиполнинг бир вақтда қўлланилишида қон плазмасида аторвастатиннинг концентрацияси пасайган (AUC ўзгариши: 0,74), бироқ аторвастатин ва колестипол мажмуасининг гиполипидемик самараси алоҳида ҳар препаратнинг бундай самарасидан устун бўлган.

Дигоксин

Дигоксин ва аторвастатиннинг 10 мг дозада такрорий қўлланилишида қон плазмасида дигоксиннинг мувозанат концентрациялари ўзгармай қолган. Бироқ суткада 80 мг дозада аторвастатин билан мажмуада дигоксиннинг қўлланилишида дигоксиннинг концентрацияси кўтарилган (AUC ўзгариши: 0,74). Дигоксинни аторвастатин билан бир вақтда қабул қилаётган пациентлар мувофиқ кузатувни талаб қилади.

Азитромицин

10 мг дозада суткада 1 марта аторвастатин ва 500 мг дозада суткада 1 марта азитромициннинг бир вақтда қўлланилишида қон плазмасида аторвастатиннинг концентрацияси ўзгармаган.

Перорал контрацептив препаратлар

Аторвастатин ва норэтистерон ва этинилэстрадиол сақловчи перорал контрацептив препаратларнинг бир вақтда қўлланилишида, норэтистерон (AUC ўзгариши: 1,28) ва этинилэстрадиол (AUC ўзгариши: 1,19) AUC нинг аҳамиятли кўтарилиши кузатилган. Ушбу самарани аторвастатин қабул қилаётган аёллар учун перорал контрацептив препаратларини танлашда ҳисобга олиш керак.

Терфенадин

Аторвастатин ва терфенадиннинг бир вақтда қўлланилишида терфенадиннинг фармакокинетикасида клиник аҳамиятли ўзгаришлар аниқланмаган.

Варфарин

Варфарин билан даволашни мунтазам олаётган пациентлардаги клиник тадқиқотларда суткада 80 мг дозада аторвастатиннинг бир вақтда қўлланилиши даволашнинг биринчи 4 кун давомида протромбин вақтнинг тахминан 1,7 секундга аҳамиятсиз кўтарилишига олиб келган. Кўрсаткич аторвастатин билан даволашнинг 15 кун давомида меъёрга қайтган. Антикоагулянт фаолиятга дахлдор бўлган аҳамиятли ўзаро таъсирни фақат кам ҳолларда кузатилганлигига қарамасдан, кумарин антикоагулянтлар билан даволашни олаётган пациентларда аторвастатин билан даволашни бошлагунга қадар ва мунтазам - протромбин вақтнинг аҳамиятли ўзгаришини олдини олиш учун даволаш даврида, протромбин вақтни аниқлаш керак. Протромбин вақтнинг барқарор кўрсаткичлари кузатилиши биланок, унинг назоратини кумарин антикоагулянтларни қабул қилаётган пациентлар учун тавсия этилувчи каби ўтказиш мумкин. Аторвастатин дозасини ўзгартирилишида ёки даволашни бекор қилишда протромбин вақтнинг назоратини юқорида тавсифланган тамойиллар бўйича ўтказиш керак. Аторвастатин билан даволаш антикоагулянтлар билан даволашни олмаган пациентларда қон кетиши ривожланиши ёки протромбин вақтнинг ўзгаришлари билан боғлиқ бўлмаган.

Колхицин

Колхицин ва аторвастатиннинг бир вақтда қўлланилиши тадқиқотлари ўтказилмаганлигига қарамасдан, ушбу мажмуани қўллашда миопатия ривожланиши ҳақида хабарлар мавжуд. Аторвастатин ва колхицинни бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Амлодипин

Соғлом кўнгилларда дориларнинг ўзаро таъсири тадқиқотида 80 мг дозада аторвастатин ва 10 мг дозада амлодипиннинг бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида аторвастатин концентрациясининг клиник аҳамиятсиз кўтарилишига олиб келган (AUC ўзгариши: 1,18).

Фузид кислотаси

Постмаркетинг тадқиқотлари вақтида статинлар, жумладан, аторвастатин ва фузид кислотасини бир вақтда қабул қилаётган пациентларда рабдомиолизнинг ривожланиш ҳолати кузатилган. Ушбу ўзаро таъсирнинг механизми номаълум. Фузид кислотаси қўлланилиши зарур деб ҳисобланган пациентларда, статинлар билан даволаш фузид кислотасини бутун қўлланилиши давомида бекор қилинган бўлиши керак. Статинлар билан даволашни фузид кислотасининг охириги қабул қилган кунидан кейин 7 кун ўтиб

янгилаш мумкин. Истисно ҳолатларда, фузид кислотаси билан, масалан, оғир инфекцияларни даволаш учун, давомли тизимли даволаш зарур бўлган вақтда аторвастатин ва фузид кислотасининг бир вақтда қўлланилиш зарурати ҳар бир аниқ ҳолатда кўриб чиқилган бўлиши ва шифокорнинг қатъий кузатуви остида ўтказилиши керак. Пациент мушаклар кучсизлиги, сезувчанлик ёки оғриқ симптомлари пайдо бўлганида тиббий ёрдам учун дарҳол мурожаат қилиши керак.

Бошқа ёндош даволаш

Клиник тадқиқотларда аторвастатинни ўриндош гормонал даволаш доирасида гипотензив воситалар ва эстрогенлар билан бир вақтда қўлланилган. Клиник аҳамиятли ноҳўя ўзаро таъсирларнинг белгилари кузатилмаган, ўзига хос препаратлар билан ўзаро таъсирлар тадқиқотлари ўтказилмаган.

Бундан ташқари, ОИТВ протеазаси ингибиторлари (лопинавир ва ритонавир, саквинавир ва ритонавир, дарунавир ва ритонавир, ритонавиром ва нелфинавир билан фосампренавир, фосампренавир мажмуалари), С вирусли гепатити протеазаси ингибиторлари (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицин ва итраконазол билан бир вақтда қўлланилишида аторвастатиннинг концентрациясининг ортиши кузатилмаган. Ушбу препаратларнинг бир вақтда қўлланилишида эҳтиёткорликка риоя этиш, ҳамда аторвастатиннинг энг паст самарали дозасини қўллаш керак.

Махсус кўрсатмалар

Жигарга таъсир

Ушбу синфдаги бошқа гиполипидемик воситаларни қўллашдаги каби, аторвастатинни қўллашда қон плазмасида АСТ ва АЛТ «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини ўртача ошиши (меъёрнинг юқори чегараси билан таққослаш бўйича 3 мартадан ортиқ) кузатилган. «Жигар» трансаминазаларининг зардобли фаоллигининг турғун ошиши (меъёрнинг юқори чегараси билан таққослаш бўйича 3 мартадан ортиқ) аторвастатин қабул қилган пациентларнинг 0,7% да кузатилган. 10 мг, 20 мг, 40 мг ва 80 мг дозаларда аторвастатиннинг қўлланилишида шунга ўхшаш ўзгаришларнинг тез-тезлиги мувофиқ тарзда 0,2%, 0,2%, 0,6% ва 2,3% ни ташкил қилган. Қон плазмасида «жигар» трансаминазаларини фаоллигининг ортиши одатда сарик касал ёки бошқа клиник белгилар билан кузатиб борилмаган. Аторвастатиннинг дозасини пасайтиришда, препаратнинг вақтинчалик ёки тўлиқ бекор қилинишида қон плазмасида «жигар» трансаминазаларининг фаоллиги дастлабки даражасига қайтган. Кўпчилик пациентлар бирон бир клиник асоратларсиз пасайтирилган дозада аторвастатинни қабул қилишни давом эттирган.

Даволашни бошлагунга қадар, Аторис® препаратини қўллашни бошлагандан кейин 6 ҳафта ва 12 ҳафта давомида ёки унинг дозасини оширгандан кейин жигар фаолиятининг кўрсаткичларини назорат қилиш зарур. Жигар функциясини шунингдек жигарни шикастлашнинг клиник белгилари пайдо бўлганида назорат қилиш керак. Қон плазмасида «жигар» трансаминазаларини фаоллиги ошиши ҳолатида қон плазмасида АЛТ ва АСТ фаолликларини, токи у меъёрга қайтмагунча, назорат қилиш керак. Агар қон плазмасида АСТ ёки АЛТ фаолликларини ортиши меъёрнинг юқори чегараси билан таққослаш бўйича 3 мартадан ортиқ бўлса, Аторис® препаратининг дозасини пасайтириш ёки уни бекор қилиш тавсия қилинади.

Аторис® препаратини алкогольнинг аҳамиятли миқдорини истеъмол қилаётган ва/ёки анамнезда жигар касалликларига эга бўлган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Жигарнинг фаол касалланиши ёки ноаниқ генездаги қон плазмасининг «жигар» трансаминазаларининг фаоллигини доимий кўтарилиши Аторис® препаратининг қўлланилиши мумкин бўлмаган ҳолат ҳисобланади.

Скелет мушакларга таъсири

Аторвастатин қабул қилган пациентларда миалгия кузатилган. Миопатия ташҳисини диффуз миалгия, мушаклар оғриқлилиги ёки қувватсизлиги ва/ёки КФК нинг яққол кўринувчан юқори зардобли фаоллиги (меъёрнинг юқори чегараси билан таққослаш

бўйича 10 мартадан ортик) бўлган пациентларда тахмин қилиш мумкин. Аторис® препарати билан даволашни КФКнинг яққол кўринувчан ошган зардобли фаоллиги, тасдиқланган миоопатия мавжудилигида ёки унинг ривожланишига гумон мавжуд бўлган ҳолатда бекор қилиш керак. Миоопатия ривожланиши хавфи СУРЗА4 изоферментининг кучли ингибиторлари ёки ташувчи-оксиллар (масалан, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делагирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир ва ОИТВ протеазалари ингибиторлари, жумладан ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир ва бошқалар), гемфиброзил ёки бошқа фибратлар, СВГ ни даволаш учун вирусларга қарши препаратлар (яъни, боцепревир, телапревир, элбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир билан), эритромицин, липид пасайтирувчи дозаларда никотин кислотаси (1 г/сут.дан ортик), эзетимиб, азол замбуруғларга қарши воситалар, колхицин каби қон плазмасида аторвастатин концентрациясини оширувчи дори воситаларининг бир вақтда қўлланилишида кўтарилади. Ушбу препаратлардан кўпчилиги СУРЗА4 изоферменти ва/ёки дори воситалари транспорти билан ифодаланган метаболизмни ингибиция қилади. Маълумки, СУРЗА4 изоферменти - аторвастатиннинг биотрансформациясида иштирок этувчи жигарнинг асосий изоферменти ҳисобланади. Аторис® препаратининг фибратлар, эритромицин, иммунодепрессантлар, азол замбуруғларга қарши воситалар, ОИТВ протеазаси/С вирусли гепатити ингибиторлари, летермовир ёки липидпасайтирувчи дозаларда никотин кислотаси (1 г/сут.дан ортик) билан биргаликда қўллашда, шифокор кутилаётган даволаш фойдаси ва эҳтимолли хавфни синчков баҳолаши керак. Мушакларда оғриқлар ёки қувватсизликни аниқлаш мақсадида, айниқса даволашнинг биринчи ой давомида ва кўрсатилган воситалардан бирон бирини дозасини ошириш даврида пациентларни мунтазам кузатувини олиб бориш керак. Мажмуаланган даволашнинг зарурати туғилганида юқорида санаб ўтилган воситаларнинг анча паст бошланғиқ ёки қўллаб турувчи дозаларини қўллаш эҳтимолини кўриб чиқиш керак. Аторвастатин ва фузид кислотасининг бир вақтда қўлланилиши тавсия этилмайди, шунинг учун фузид кислотаси билан даволаш вақтида аторвастатинни вақтинчалик бекор қилиш тавсия этилган. Шунга ўхшаш ҳолатларда КФК нинг зардобли фаоллигини даврий назорат қилишни тавсия қилиш мумкин, гарчи бундай мониторинг оғир миоопатиянинг ривожланишини олдини олишга имкон бермайди.

Даволаш бошлангунига қадар

Аторвастатинни рабдомиолиз ривожланишига мойилкор омиллари бўлган пациентларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Аторвастатин билан даволашни бошлашга қадар қуйидаги ҳолатларда қон плазмасида КФК фаоллигини назоратини ўтказиш керак:

- буйраклар функциясини бузилиши,
- гипотиреоз,
- анамнезда ёки оилавий анамнезда пациентларда ирсий мушаклар бузилиши,
- мушаклар тўқималарига ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статиновларнинг) ёки фибратларнинг ўтказиб бўлинган токсик таъсир,
- анамнезда жигар касалликлари ва/ёки сезиларли миқдорда алкогольни истеъмол қилувчи пациентлар,
- 70 ёшдан катта пациентларда, рабдомиолиз ривожланишга мойиллик омиллари мавжудлигини ушбу пациентларда ҳисобга олган ҳолда, қон плазмасида КФК назорати заруратини баҳолаш керак,
- бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсир каби қон плазмасида аторвастатиннинг концентрациясининг кўтарилиши кутилаётган ҳолатлар.

Бундай ҳолатларда хавф/фойда нисбатини баҳолаш ва пациентнинг ҳолатини тиббий кузатувини амалга ошириш керак.

КФК нинг зардобли фаоллигини аҳамиятли кўтарилиши ҳолатида (меъёردаги юқори чегарадан 5 марта ортик) аторвастатин билан даволашни бошлаш керак эмас.

Аторис® препарати, ГМГ-КоА-редуктазининг бошқа ингибиторлари каби қўллашда, миоглобинурия билан ифодаланган ўткир буйрак етишмовчилиги билан рабдомиолизнинг кам учрайдиган ҳолатлари таърифланган. Рабдомиолизнинг ривожланишининг хавф омили бўлиб буйраклар фаолиятининг олдинги бузилишлари бўлиши мумкин. Бундай пациентларга скелет-мушак тизимини ҳолати устидан анча синчков назоратни таъминлаш керак. Миопатия симптомлари пайдо бўлишида ёки рабдомиолиз фонида буйрак етишмовчилигининг ривожланиш хавфи омиллари мавжудлигида (масалан, оғир ўткир инфекция, артериал гипотензия, кенг миқёсли хирургик аралашув, жароҳатлар, метаболик, эндокрин ва сув-электролит бузилишлар, назорат қилинмайдиган тиричиликлар) Аторис® препарати билан даволашни вақтинчалик ёки тўлиқ бкор қилиш керак.

Даволаш ёки статинларни қўллашни бекор қилиш вақтида иммун ифодаланган некротизацияланувчи миопатия ривожланишининг жуда кам учрайдиган ҳолатлари қайд этилган. Иммун ифодаланган некротизацияланувчи миопатия проксимал мушакларнинг турғун кучсизлиги ва қон зардобиди КФК фаоллигини ортиши билан тавсифланади, улар статинлар билан даволашни бкор қилинганга қарамасдан сақланиб қолади.

Диққат! Пациентлар тушунтириб бўлмас оғриклар ёки мушаклар кучсизлиги, айниқса улар силқовланиш ёки безгак билан кузатиб борилаётган бўлса, улар дарҳол шифокорга мурожаат қилишлари ҳақида огоҳлантирилган бўлиши зарур.

Қон плазмасида ХС концентрациясини фаол пасайтириш орқали инсултни олдини олиш (SPARCL)

80 мг дозада аторвастатинни бошланғич босқичларда қабул қилган инсулт ёки ТИХ ни яқинда ўтказган ЮИК сиз пациентларда инсултнинг туростини ретроспектив таҳлилида плацебо қабул қилаётган пациентлар билан таққослаш бўйича геморрагик инсултнинг ривожланиши ҳолатлари анча юқори тез-тезликлари кузатилган. Юқори хавф айниқса геморрагик инсулт ёки тадқиқот бошида анамнезда лакунар инфаркти бўлган пациентларда кузатилган. Пациентларнинг ушбу гуруҳида 80 мг/сут дозада аторвастатинни қабул қилишда фойда/хавф нисбати етарлича аниқланмаган, шу муносабат билан даволашни бошлашдан аввал бундай пациентларда геморрагик инсултнинг ривожланиш хавфи эҳтимоли синчков баҳоланиши керак.

80 мг/сут аторвастатин тайинланган, олдинги 6 ой давомида инсултни ёки ТИХни ўтказган, ЮИК сиз пациентларнинг 4731 таси иштирокида клиник тадқиқотларини махсус таҳлилидан кейин плацебо гуруҳи билан таққослаш бўйича 80 мг аторвастатин гуруҳида геморрагик инсултнинг анча юқори тез-тезлиги аниқланган (55 - аторвастатин гуруҳида 33 - плацебо гуруҳига қарши). Геморрагик инсулти бўлган пациентлар тадқиқотга киритилиш пайтига такрорий геморрагик инсулт учун анча юқори хавфга эга бўлган (7 - аторвастатин гуруҳида 2 - плацебо гуруҳига қарши). Бироқ, 80 мг/сут дозада аторвастатинни қабул қилган пациентларда, ҳар қандай турдаги инсултлар камроқ (265 га қарши 311) ва юрак-қон томир ҳолатлари (123 га қарши 204) камроқ бўлган.

Қандли диабет

ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статинлар) синф сифатида қонда глюкоза концентрациясининг ортишига олиб келиши мумкин, қандли диабет ривожланишининг юқори хавфи бўлган алоҳида пациентларда эса қандли диабетдаги каби тузатиш киритилишини талаб этувчи гипергликемик ҳолатлар ривожланиши мумкин. Шунга қарамай, ушбу хавф қон томир хавфлари нуктаи назаридан ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статинлар) билан даволаш фойдасидан устун келмайди, шунинг учун бу даволашни бекор қилиш учун сабаб ҳисобланмайди. Хавф гуруҳига тааллуқли бўлган пациентлар (оч коринга қонда глюкозанинг концентрацияси 5,6 ммоль/л. дан 6,9 ммоль/л. гача, ТВИ >30 кг/м² тана юзасининг майдони, қон плазмасида ТГ юқори концентрацияси, артериал гипертензия), тиббий назорат, жумладан, Миллий тавсияларга мувофиқ қон параметрларининг биокимёвий назорати, остида бўлишлари керак.

Ўпкаларнинг интерстициал касалланиши

ГМГ-КоА-редуктаза баъзи ингибиторлари (статинлар) билан даволаш фонида, айниқса узок муддатли даволаш фонида, ўпкаларнинг интерстициал касалликларининг якка ҳолатлари кузатилган. Нафас сиқиши, номахсул йўтал ва соғлиқнинг умумий ҳолатини ёмонлашиши (чарчоклик, тана вазнининг пасайиши ва безгак) кузатилиши мумкин. Агар пациентда ўпкаларнинг интерстициал касаллигига гумон пайдо бўлган ҳолатда, аторвастатин билан даволашни бекор қилиш керак.

Эндокрин фаолият

ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статинлар), жумладан аторвастатинни ҳам қўлланилишида, HbA1 концентрациясининг ва оч қоринга қонда глюкозанинг концентрациясининг ортиш ҳолатлари қайд этилган. Шунга қарамай, гипергликемиянинг хавфи ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари (статинларни) қабул қилиш фонида қон томир асоратларининг хавфи даражасига қараганда пастроқ.

Болаларда қўлланилиши

3-йиллик тадқиқотда умумий етилиши ва ривожланиш баҳоланиши, Таннер шкаласи бўйича босқичларни ва бўй ва тана вазнини ўлчаш баҳоланишига биноан ўсиш ва жинсий етилишига клиник аҳамиятли таъсирлар кузатилмаган.

Ёрдамчи моддалар бўйича махсус маълумотлар

Аторис® препарати лактозани сақлайди, шунинг учун у қуйидаги ҳолатларда қўлланилиши мумкин эмас: лактозани кўтараолмаслик, лактаза танқислиги, глюкозо-галактоз мальабсорбция синдроми.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Аторис® препаратини ҳомиладорликда қўллаш мумкин эмас.

Репродуктив ёшдаги аёллар даволаниш вақтида контрацепциянинг адекват усулларида фойдаланишлари керак. Аторис® препаратининг қўлланилиши контрацепциянинг адекват усулларида фойдаланмаётган бола туғиш ёшидаги аёлларда қўлланилиши мумкин эмас.

ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторларининг (статинларнинг) қорин ичида ҳомилага таъсиридан кейинги туғма нуқсонларнинг ҳолатлари кам ҳолларда кузатилган. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда репродуктив фаолиятга токсик таъсир кўрсатиб берилган. Аторис® препарати кўкрак билан эмизиш даврида қўлланилиши мумкин эмас. Аторвастатин кўкрак сути билан чиқарилиши номаълум. Лактация даврида препаратнинг тайинланиши заруратида кўкрак билан озиқлантиришни гўдакларда ножўя белгиларнинг хавфидан сақланиш мақсадида тўхтатиш зарур.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Аторис® препаратининг транспорт воситаларини бошқариш ва диққатни юқори концентрациясини ва психомотор реакцияларнинг тезлигини талаб этувчи потенциал хавфли фаолият турлари билан шуғулланиш қобилиятига таъсир қилиши ҳақидаги маълумотлар йўқ. Бироқ, бош айланиши ривожланишини эҳтимолини ҳисобга олиб, санаб ўтилган фаолиятларнинг бажарилишида эҳтиёткорликка риоя қилиниши керак.

Дозани ошириб юборилиши

Аторис® препарати билан дозадан ошириб юборилишни даволаш учун ўзига хос антидод йўқ. Дозадан ошириб юбориш ҳолатида зарурат бўйича симптоматик даволашни ўтказиш керак. Жигарнинг функционал синовларини ўтказиш ва КФК нинг зардобли фаоллигини назорат қилиш керак. Аторвастатин қон плазмаси оқсиллари билан фаол боғланиши сабабли гемодиализ самарасиз.

Чиқарилиш шакли

Плёнка қобик билан қопланган таблеткалар, 40 мг.

10 таблеткадан ОПА/Ал/ПВХ фольгадан ва алюмин фольгадан блистерда.

1, 3 ёки 9 блистердан картон қутига тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга жойлаштирилади.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, намликдан ҳимояланган жойда сақлансин.
Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар
(таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили**

Ўзбекистон Республикасида «КРКА, д.д., Ново место» ваколатхонаси

100015, Ўзбекистон, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14

Тел.: +99878 150 2828, +99878 150 2929, телефакс: +99878 150 1044