

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

ATORIS örtüklü tabletlər
ATORIS®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Atorvastatin

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 örtüklü tabletin tərkibində 10 mq, 20 mq və 40 mq kalsium duzu şəklində atorvastatin vardır.

Köməkçi maddələr:

10 mq və 20 mq tabletlər

povidon, natrium laurilsulfat, kalsium karbonat, mikrokristallik sellüloza, laktoza monohidrat, natrium kroskarmelloza, maqnezium stearat

Örtük: Opadry II HP White 85F28751 (talk, titan dioksid (E171), makroqol 3000, polivinil spirti).

40 mq tabletlər

povidon, natrium laurilsulfat, kalsium karbonat, mikrokristallik sellüloza, laktoza monohidrat, natrium kroskarmelloza, krosopovidon, maqnezium stearat,

Örtük: Opadry White Y-1-7000 (hipromelloza, titan dioksid (E171), makroqol 400).

Təsviri

10 mq-lıq tabletlər: girdə, ikitərəfli azacıq qabarıq ağ rəngli örtüklü tabletlərdir.

20 mq-lıq tabletlər: girdə, ikitərəfli azacıq qabarıq ağ rəngli örtüklü tabletlərdir.

40 mq-lıq tabletlər: girdə, azacıq qabarıq ağ rəngli örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Hipolipidemik vasitə - HMQ-KoA -reduktazanın inhibitoru.

ATC kodu: C10AA05.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Atorvastatin statinlər qrupundan olan hipolipidemik vasitədir. Atorvastatinin əsas təsir mexanizmi HMQ-KoA-nın mevalon turşusuna çevrilməsini katalizə edən 3-hidroksi-3-metilqlutaril-koenzim A – (HMQ-KoA) reduktazanın aktivliyinin inhibə etməsidir. Bu çevrilmə orqanizmdə xolesterinin sintez zəncirində erkən mərhələlərdən biridir. Atorvastatin vasitəsilə xolesterinin sintezinin qarşısının alınması qaraciyərdə, həmçinin qaraciyərdənkənar toxumalarda aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (ASLP) reseptorlarının reaktivliyinin yüksəlməsinə gətirib çıxarır. Bu reseptorlar ASLP hissəciklərini birləşdirir və qanın plazmasından kənarlaşdırırlar ki, bu da qanda ASLP xolesterinin (ASLP-Xs) qatılığının azalmasına gətirib çıxarır.

Atorvastatinin antisklerotik effekti onun damarların divarına və qan komponentlərinə təsirinin nəticəsidir. Atorvastatin damarların daxili qısa hüceyrələrinin böyümə amilləri olan izoprenoidlərin sintezinin qarşısını alır. Atorvastatinin təsirindən qan damarlarının endoteliumdan asılı genəlməsini yaxşılaşdırır, ASLP-Xs, apolipoprotein B, triqliseridlərin (TQ) qatılığı azalır, yuxarı sıxlıqlı lipoproteinlərin xolesterinin (YSLP-Xs) və apolipoprotein A-nın qatılığının yüksəlməsi baş verir.

Atorvastatin qanın plazmasının özlülüyünü və bəzi laxtalanma amillərinin aktivliyini və trombositlərin aqreqasiyasını zəiflədir. O, bunun sayəsində hemodinamikanı yaxşılaşdırır və laxtalanma sisteminin vəziyyətini normallaşdırır. HMQ-KoA-reduktazanın inhibitorları makrofaqların da metabolizminə təsir göstərərək, onların aktivləşməsini blokadağa alır və aterosklerotik lövhənin dağılmasının qarşısını alır.

Atorvastatinin terapevtik effekti, bir qayda olaraq, atorvastatin qəbulundan iki həftə sonra inkişaf edir, maksimal effektdə isə 4 həftədən sonra nail olunur.

İşemik ağrılaşmaların (o cümlədən miokard infarktı səbəbindən ölüm hallarını) inkişaf riskini 16%, miokardın işemiya əlamətləri ilə müşayiət olunan stenokardiya ilə əlaqədar təkrar hospitalizasiya riskini 26% etibarlı şəkildə azaldır.

Farmakokinetikası

Atorvastatinin sorulması yüksəkdir, təxminən 80%-i mədə-bağırsaq traktından sorulur. Sorulma dərəcəsi və qanın plazmasındakı qatılığı dozaya proporsional olaraq artır. Maksimal qatılığın (TC_{max}) baş vermə vaxtı, orta hesabla 1-2 saatdır. Qadınlarda TC_{max} 20% yüksək, “qatılıq-zaman” əyri sahə altı (AUC) isə 10% aşağı olur. Yaşa və cinsə görə xəstələrdə preparatın farmakokinetikasında olan fərqlər əhəmiyyətsiz dərəcədə olur və dozada düzəlişlərin edilməsi tələb olunmur.

Qaraciyərin alkoqol sirrozundan əziyyət çəkən xəstələrdə TC_{max} normaya nisbətən 16 dəfə yüksək olur. Qida preparatın absorbsiyasının sürətini və müddətini bir qədər azaldır (müvafiq olaraq 25% və 9%), lakin ASLP xolesterinin qatılığının azalması atorvastatinin qida qəbul etmədən istifadə edilməsilə oxşardır.

Atorvastatinin biomənimsənilməsi aşağıdır (12%), HMQ-KoA-reduktazaya münasibətdə inhibəedici aktivliyin sistem biomənimsənilməsi 30%-dir. Sistem biomənimsənilməsinin aşağı olması mədə-bağırsaq traktının selikli qişasında sistemönu metabolizmlə və qaraciyərdən “birinci keçmə” ilə bağlıdır.

Atorvastatinin orta paylanma həcmi 381 litrdir. Atorvastatinin 98%-dən çoxu qanın plazmasının zülalları ilə birləşir. Atorvastatin hematoensefalik baryerdən keçmir. Əsasən qaraciyərdə P_{450} sitoxromunun 3A4 izofermentinin təsiri ilə HMQ-KoA-reduktazaya münasibətdə 20-30 saat ərzində inhibəedici aktivliyin təxminən 70%-ni müəyyən edən farmakoloji aktiv metabolitlərin əmələ gəlməsilə metabolizmə uğrayır.

Atorvastatinin yarımxaricolma dövrü ($T_{1/2}$) 14 saatdır. Əsasən öd vasitəsilə xaric edilir (aşkar bağırsaq-qaraciyər resirkulyasiyasına məruz qalmır, hemodializin gedişində xaric edilmir). Atorvastatinin təxminən 46%-i bağırsaqla və 2%-dən az hissəsi böyrəklərlə xaric edilir.

Atorvastatin qaraciyər transporterlərinin, 1B1 (OANP1B1) orqanik anionların nəqliyyat polipeptidlərinin və 1B3 (OANP1B3) transporterinin substratıdır. Atorvastatinin metabolitləri OANP1B1-in substratlarıdır. Atorvastatin həmçinin P-qlikoprotein (P-gp) efflüks daşıyıcısı və qaraciyərdə sorulmanı və atorvastatinin qaraciyər klirensini məhdudlaşdıran süd vəzisi xərçənginin zülal rezistentliyi (SVXZR) kimi təyin olunur.

Xüsusi qrup xəstələr

Uşaqlar

Farmakokinetika uşaqlar üzərində öyrənilməmişdir.

Yaşlı xəstələr

Yaşlı xəstələrdə (65 yaşdan yuxarı) preparatın C_{max} və AUC göstəriciləri gənc yaşlı böyük xəstələrdə qeydə alınan göstəricilərdən müvafiq olaraq 40% və 30% yüksəkdir (kliniki əhəmiyyət daşıyır).

Böyrək funksiyalarının pozulması

Böyrək funksiyalarının pozulması qanın plazmasında Atorvastatinin qatılığına təsir göstərmir, bununla əlaqədar olaraq böyrək funksiyaları pozulmuş xəstələrdə preparatın dozasında dəyişikliklər etmək tələb olunmur.

Qaraciyər funksiyalarının pozulması

Qaraciyərin alkoqol sirrozundan əziyyət çəkən xəstələrdə (Çayld-Pyu təsnifatına görə B sinfi) preparatın qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır (C_{max} – təxminən 16 dəfə, AUC- təxminən 11 dəfə).

İstifadəsinə göstərişlər

- Birincili hiperxolesterinemiya (heteroziot ailəvi) və kombinə olunmuş (qarışıq) hiperlipidemiya (Fredriksona görə IIa və IIb tipləri) (pəhrizə əlavə olaraq, dietoterapiya və digər qeyri-farmakoloji müalicə üsulları kifayət dərəcədə effekt vermədikdə), ümumi xolesterin, Xs-ASLP, apolipoprotein B və triqliseridlərin səviyyəsini azaltmaq məqsədilə,
- dietoterapiyanın və digər hipolipidemik müalicə metodlarının kifayət dərəcədə effekt vermədiyi zaman homoziot ailəvi hiperxolesterinemiya zamanı ümumi xolesterin və Xs-ASLP-ni azaltmaq məqsədilə.

Ürək-damar xəstəliklərinin profilaktikası:

- ürək-damar hadisələrinin yüksək riski olan pasiyentlərdə digər risk faktorlarının azaldılmasına yönəldilmiş tədbirlərə əlavə olaraq, əsas ürək-damar pozulmalarının profilaktikası üçün.

Əks göstərişləri

Atorvastatinin qəbulu aşağıda qeyd olunan xəstələr üçün əks göstərişdir:

- aktiv maddəyə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslığı olan xəstələrdə;
- aktiv qaraciyər xəstəliyi və ya zərərli transaminazlarının normanın yuxarı həddinin 3 dəfədən artıq açıqlana bilməyən davamlı yüksəlişi olan xəstələrdə;
- hamiləlik dövründə, ana südü ilə qidalandırarkən və müvafiq kontraseptiv vasitələrdən istifadə etmədən uşaq doğurma potensialı olan qadınlarda;
- hepatit C virusuna qarşı qləkaprevir/pibrentasvir ilə müalicə olunan xəstələrdə.

Ehtiyatla: alkoqolizm, anamnezdə qaraciyər xəstəliklərinin olması.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Qaraciyərə təsiri

Müalicəyə başlamazdan əvvəl və müalicə müddətində dövrü olaraq qaraciyər funksiyası testləri aparılmalıdır. Qaraciyər zədələnməsini düşündürən hər hansı əlamət və ya simptomlar yaranan xəstələrdə qaraciyər funksiyası testləri yerinə yetirilməlidir. Transaminazların səviyyələrinin artması müşahidə olunan xəstələrdə bu hallar aradan qalxana qədər nəzarət olunmalıdır. Əgər transaminazların səviyyəsi normanın yuxarı həddindən (NYX) 3 dəfə artıq olarsa və davam edərsə, dozanın azaldılması və ya Atorisin qəbulunun dayandırılması tövsiyə olunur.

Atorisin, çoxlu miqdarda spirt qəbul edən və/və ya anamnezində qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Xolesterin səviyyəsinin aqressiv azaldılması ilə insultun qarşısının alınması

Koronar ürək xəstəliyi (KÜX) olmayan və yaxın zamanda insult və ya keçici işemik insult (Kİİ) keçirmiş xəstələrdə insult alt tiplərinin post-hoc analizində Atorvastatin 80 mq ilə müalicəyə başlayan xəstələrdə plaseboya nisbətən hemorragik insultun daha yüksək tezliyi müşahidə edilmişdir. Bu artmış risk xüsusilə əvvəlcədən hemorragik insult və ya lakunar infarkt keçirmiş xəstələrdə daha qabarıq olmuşdur. Əvvəl hemorragik insult və ya lakunar infarkt keçirmiş xəstələrdə atorvastatin 80 mq istifadəsinin risk və fayda balansı qeyri-müəyyəndir və müalicəyə başlamazdan əvvəl hemorragik insult riskinin diqqətlə nəzərdən keçirilməsi tövsiyə olunur.

Skelet əzələlərinə təsiri

Atorvastatin, digər HMG-CoA reduktaza inhibitorları kimi, nadir hallarda skelet əzələlərinə təsir edərək mialgiya, miozitis və miopatiya kimi hallar yarada bilər. Bu hallar potensial həyatı təhlükə yaradan və əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmiş kreatin kinaza (KK) səviyyələri (normanın yuxarı həddindən 10 dəfə çox), mioqlobinemiya və mioqlobinuriya ilə xarakterizə olunan rabdomiolizə qədər inkişaf edə bilər ki, bu da böyrək çatışmazlığına səbəb ola bilər.

Bəzi hallarda statinlərin yeni başlayan və ya əvvəlcədən mövcud olan *miasteniyaya gravis* və ya okulyar miasteniyayı daha da ağırlaşdırdığı bildirilmişdir. Simptomların ağırlaşması zamanı Atorisin qəbulu dayandırılmalıdır. Eyni və ya fərqli statinin yenidən tətbiqi zamanı simptomların təkrarlanması halları qeydə alınmışdır.

Müalicəyə başlamazdan əvvəl

Atorvastatin rabdomiolizə meyilli olan xəstələrdə ehtiyatla təyin edilməlidir. Statin müalicəsinə başlamazdan əvvəl aşağıdakı hallarda kreatin kinaza (KK) səviyyəsi ölçülməlidir:

- Böyrək çatışmazlığı
- Hipotireoz
- Şəxsi və ya ailəvi irsi əzələ xəstəlikləri anamnezi
- Statin və ya fibrat qəbulu ilə bağlı anamnezində əvvəlki əzələ toksikliyi
- Anamnezdə qaraciyər xəstəliyi və/və ya çoxlu miqdarda spirt qəbul edilməsi
- Yaşlı şəxslərdə (70 yaşdan yuxarı) digər rabdomiolizə səbəb olan risk faktorlarının mövcudluğuna görə bu ölçmənin vacibliyi nəzərdən keçirilməlidir
- Plazma səviyyələrinin artmasına səbəb ola biləcək vəziyyətlər, məsələn, dərmanlarla qarşılıqlı təsirləri və genetik alt qruplar daxil olmaqla xüsusi populyasiyalar

Bu kimi hallarda müalicənin riski mümkün fayda ilə müqayisə edilməli və klinik müşahidə tövsiyə olunur. Əgər müalicəyə başlamazdan əvvəl kreatin kinaza (KK) səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlibsə (normanın yuxarı həddindən 5 dəfə çox), müalicəyə başlanmamalıdır.

Kreatin kinaza ölçülməsi

Kreatin kinaza (KK) güclü fiziki fəaliyyət və ya KK səviyyəsinin artmasına səbəb ola biləcək digər mümkün səbəblər olduqda ölçülməməlidir, çünki bu, nəticələrin düzgün şərh edilməsini çətinləşdirir. Əgər ilkin KK səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdirsə (normanın yuxarı həddindən 5 dəfə çox), nəticələri təsdiqləmək üçün 5-7 gün ərzində təkrar ölçmə aparılmalıdır.

Müalicə zamanı

- Xəstələrə əzələ ağrısı, spazm və ya zəiflik hiss etdikdə, xüsusilə ümumi narahatlıq və ya qızdırma ilə müşayiət olunarsa, dərhal həkimə məlumat vermələri tapşırılmalıdır.
- Atorvastatin qəbul edən xəstələrdə bu kimi simptomlar meydana gəldikdə, onların kreatin kinaza (KK) səviyyəsi ölçülməlidir. Əgər KK səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlibsə (normanın yuxarı həddindən 5 dəfə çox), müalicə dayandırılmalıdır.
- Əzələ simptomları şiddətlidirsə və gündəlik narahatlığa səbəb olursa, KK səviyyəsi normalın yuxarı həddindən ≤ 5 dəfə artıq olsa belə, müalicənin dayandırılması nəzərdən keçirilməlidir.
- Simptomlar aradan qalxarsa və KK səviyyəsi normallaşarsa, atorvastatinin yenidən ən aşağı doza ilə və yaxından müşahidə altında qəbuluna və ya alternativ statinin təyin olunmasına baxıla bilər.
- Əgər KK səviyyəsi klinik olaraq əhəmiyyətli dərəcədə artarsa (normanın yuxarı həddindən 10 dəfə çox) və ya rabdomioliz diaqnozu qoyularsa və ya şübhə varsa, atorvastatinin qəbulu dərhal dayandırılmalıdır.

Digər dərman vasitələri ilə birgə qəbulu

Atorvastatinin CYP3A4-ün güclü inhibitorları və ya transfer zülalları (məsələn, siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, letermovir və HIV proteaza inhibitorları, o cümlədən ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir və s.) ilə eyni vaxtda istifadəsi atorvastatinin plazma konsentrasiyasını artırır və rabdomioliz riskini artırır. Miopatiya riski həmçinin hemfibrozil və digər lif turşusu törəmələrinin, hepatit C (HCV) müalicəsi üçün antiviral preparatların (məsələn, boseprevir, telaprevir, elbasvir/qrazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromisin, niasin və ya ezetimibin istifadəsi ilə artır. Bu dərman vasitələrinin əvəzinə alternativ (qarşılıqlı təsir göstərməyən) müalicə üsulları mümkün olduğu halda nəzərdən keçirilməlidir.

Statinlərlə, o cümlədən atorvastatinlə müalicə zamanı və ya ondan sonra immun vasitəli nekrozlaşan miopatiyanın (IMNM) çox nadir hallarda müşahidə edildiyi bildirilmişdir. IMNM klinik olaraq proksimal əzələ zəifliyi, statin müalicəsinin dayandırılmasına, müsbət anti-HMG-CoA reduktaza anticişiminə və immunosupressiv vasitələrlə yaxşılaşmaya baxmayaraq davam edən zərdab kreatin kinazanın artması ilə xarakterizə olunur.

Bu dərmanların atorvastatinlə birlikdə istifadəsi zəruri olduğu hallarda, eyni vaxtda müalicənin faydası və riski diqqətlə qiymətləndirilməlidir. Xəstələr atorvastatinin plazma konsentrasiyasını artıran dərman preparatları qəbul edərkən, atorvastatinin daha aşağı maksimal dozası tövsiyə olunur. Bundan əlavə, güclü CYP3A4 inhibitorları ilə müalicə zamanı atorvastatinin daha aşağı

başlanğıc dozası nəzərdən keçirilməli və bu xəstələrin müvafiq klinik monitorinqi tövsiyə edilməlidir.

Atoris fusid turşusunun sistemli formulaları ilə eyni vaxtda və ya fusid turşusu ilə müalicə dayandırıldıqdan sonra 7 gün ərzində qəbul edilməməlidir. Sistemli fusid turşusunun istifadəsi vacib hesab edilən xəstələrdə, fusid turşusu ilə müalicənin bütün müddəti ərzində statinlərlə müalicə dayandırılmalıdır. Fusid turşusu və statinləri kombinasiyada qəbul edən xəstələrdə rabdomioliz (bəzi ölüm halları da daxil olmaqla) barədə məlumatlar mövcuddur. Xəstələrə əzələ zəifliyi, ağrı və ya həssaslığın hər hansı bir əlaməti olduqda dərhal həkimə müraciət etmələri tövsiyə edilir.

Statin terapiyası fusidin turşusunun son dozasından yeddi gün sonra yenidən tətbiq oluna bilər. Müstəsna hallarda, məsələn, ağır infeksiyaların müalicəsi üçün uzunmüddətli sistemli fusid turşusuna ehtiyac olduqda, Atoris və fusid turşusunun birgə tətbiqi yalnız hər bir halda və yaxın tibbi nəzarət altında nəzərə alınmalıdır.

HMG-CoA reduktaza inhibitorları (məsələn, atorvastatin) və daptomisin eyni vaxtda istifadəsi miopatiya və/və ya rabdomioliz riskini artırır. Daptomisin qəbul edən xəstələrdə atorvastatinin eyni vaxtda qəbulunun faydaları riskdən daha yüksək olmadıqda, atorvastatinin müvəqqəti olaraq dayandırılması nəzərdən keçirilməlidir. Birgə tətbiqdən imtina etmək mümkün olmadıqda, KK səviyyələri həftədə 2-3 dəfə ölçülməli və xəstələr miopatiyaya səbəb ola biləcək hər hansı əlamət və ya simptomlar üçün yaxından izlənilməlidir.

Uşaqlar

Ümumi yetişmə və inkişafın qiymətləndirilməsi, Tanner mərhələsinin qiymətləndirilməsi və boy və çəkinin ölçülməsinə əsaslanan 3 illik tədqiqatda böyümə və cinsi yetkinliyə klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir müşahidə edilməmişdir.

İnterstitial ağciyər xəstəliyi

Bəzi statinlərlə, xüsusən də uzunmüddətli terapiya zamanı interstitial ağciyər xəstəliyinin müstəsna halları bildirilmişdir. Təqdim olunan xüsusiyyətlərə təngnəfəslik, qeyri-məhsuldar öskürək və ümumi sağlamlığın pisləşməsi (yorğunluq, çəki itkisi və qızdırma) daxil ola bilər. Əgər xəstədə interstitial ağciyər xəstəliyinin inkişaf etdiyindən şübhələnsinizsə, statin terapiyası dayandırılmalıdır.

Şəkərli diabet xəstəliyi

Bəzi tədqiqatlar göstərir ki, statinlər bir sinif olaraq qan qlükozasını artırır və gələcək diabet riski yüksək olan bəzi xəstələrdə formal diabet müalicəsinin uyğun olduğu hallarda hiperqlikemiya səviyyəsinə səbəb ola bilər. Bununla belə, bu risk statinlərlə vaskulyar riskin azalması ilə üst-üstə düşür və buna görə də statin müalicəsinin dayandırılması üçün səbəb olmamalıdır. Risk qrupuna daxil olan xəstələr (acqarına qlükoza 5,6-6,9 mmol/L, BMI >30 kq/m², triqliseridlərin artması, hipertoniya) təlimatlara uyğun olaraq həm klinik, həm də biokimyəvi monitorinqdən keçməlidirlər.

Digər dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsiri

Birgə qəbul edilən dərmanların atorvastatinə təsiri

Atorvastatin, sitoxrom P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) tərəfindən metabolizə olunur və qaraciyər daşıyıcılarının, üzvi anion daşıyan polipeptid 1B1 (OATP1B1) və 1B3 (OATP1B3) daşıyıcısının substratıdır. Atorvastatinin metabolitləri OATP1B1-in substratlarıdır. Atorvastatin, həmçinin efflüks daşıyıcıları olan P-qlikoprotein (P-gp) və süd vəzi xərçəngə qarşı müqavimət zülalı (XQMZ) ilə bir substrat olaraq müəyyən edilmişdir. Bu, Atorvastatinin bağırsaqdan sorulmasını və öd yollarının təmizlənməsini məhdudlaşdırır. CYP3A4 inhibitorları və ya transfer zülalları olan dərmanların birgə qəbulu, atorvastatinin plazma konsentrasiyasının artmasına və miopatiya riskinin yüksəlməsinə səbəb ola bilər. Həmçinin, atorvastatin fibrat turşusu törəmələri və ezetimib kimi miopatiyaya səbəb ola bilən digər dərman preparatlarla birgə qəbul edilməsi bu riski artırır.

CYP3A4 inhibitorları

Güclü CYP3A4 inhibitorlarının atorvastatinin konsentrasiyasının əhəmiyyətli dərəcədə artmasına səbəb olduğu göstərilmişdir (Cədvəl 1-ə və aşağıdakı xüsusi məlumatlara bax). Güclü CYP3A4 inhibitorlarına misal olaraq siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin,

stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, HCV-nin müalicəsində istifadə olunan bəzi antiviral preparatlar (məsələn, elbasvir/qrazoprevir, lovirodazin, HIV inhibitorları, o cümlədən atazanavir, indinavir, darunavir və s.) aiddir. Bu dərmanlarla atorvastatinin birgə istifadəsindən mümkün qədər çəkinmək lazımdır.

Əgər bu dərman preparatların atorvastatinlə birgə istifadəsindən imtina etmək mümkün deyilsə, atorvastatinin aşağı başlanğıc və maksimum dozaları nəzərdən keçirilməli və xəstənin müvafiq klinik monitorinqi tövsiyə edilməlidir (Cədvəl 1-ə bax).

Orta CYP3A4 inhibitorları (məsələn, eritromisin, diltiazem, verapamil və flukonazol) atorvastatinin plazma konsentrasiyasını artırır bilər (Cədvəl 1-ə bax). Eritromisinin statinlərlə birlikdə istifadəsi miopatiya riskinin artmasına səbəb ola bilər. Amiodaronun və ya verapamilin atorvastatinə təsirini qiymətləndirən qarşılıqlı təsir tədqiqatları aparılmamışdır. Həm amiodaron, həm də verapamilin CYP3A4 aktivliyini maneə törətdiyi məlumdur və bu dərmanların atorvastatinlə birgə tətbiqi atorvastatinin təsirinin artmasına səbəb ola bilər. Buna görə də, atorvastatinin daha aşağı maksimal dozası nəzərdən keçirilməli və orta CYP3A4 inhibitorları ilə eyni vaxtda istifadə edildikdə xəstənin müvafiq klinik monitorinqi tövsiyə olunur. İnhibitorun başlanmasından və ya dozasının tənzimlənməsindən sonra müvafiq klinik monitorinq aparılması tövsiyə edilir.

CYP3A4 induktorları

Atorvastatinin sitoxrom P₄₅₀ 3A induktorları (məsələn, efavirenz, rifampin, daziotu) ilə eyni vaxtda qəbulu atorvastatinin plazma konsentrasiyasının dəyişkən azalmasına səbəb ola bilər. Rifampinin ikili qarşılıqlı təsir mexanizmi (sitoxrom P₄₅₀ 3A-nın induksiyası və hepatositlərin qəbulu daşıyıcısı OATP1B1-in inhibə edilməsi) səbəbindən atorvastatinin rifampin ilə eyni vaxtda qəbulu tövsiyə edilmir, çünki rifampinin qəbulundan sonra atorvastatinin plazma konsentrasiyalarında əhəmiyyətli azalma müşahidə edilə bilər. Rifampinin hepatositlərdə atorvastatinin konsentrasiyasına təsiri hələ də dəqiq müəyyən edilməyib və eyni vaxtda qəbul edilməsinin qarşısını almaq mümkün olmadıqda, atorvastatinin effektivliyi təmin olunması üçün xəstələr diqqətlə izlənilməlidir.

Nəqliyyat inhibitorları

Nəqliyyat zülallarının inhibitorları, atorvastatinin sistemli təsirini artırır bilər. Siklosporin və letermovir, hər ikisi atorvastatinin dispozişiyasında iştirak edən daşıyıcıların, yəni OATP1B1/1B3, P-gp və XQMZ-in inhibitorlarıdır və bu, atorvastatinin sistemli təsirinin artmasına səbəb olur (Cədvəl 1-ə baxın). Hepatik tutulma daşıyıcılarının inhibə edilməsi, hepatositlərdə atorvastatinin təsirinə təsir göstərən-göstərmədiyini məlum deyil. Birgə qəbuldan imtina etmək mümkün olmadıqda, dozanın azaldılması və effektivliyin klinik monitorinqi tövsiyə olunur (Cədvəl 1-ə bax).

Siklosporinlə birlikdə letermovir qəbul edən xəstələrdə atorvastatinin istifadəsi tövsiyə edilmir.

Qemfibrozil / lif turşusu törəmələri

Tək fibratların istifadəsi bəzən rabdomioliz də daxil olmaqla əzələ ilə əlaqəli hadisələrlə əlaqələndirilir. Bu hadisələrin riski lif turşusu törəmələri və atorvastatinin eyni vaxtda istifadəsi ilə artırılabilir. Əgər eyni vaxtda qəbul edilməsinin qarşısını almaq mümkün deyilsə, terapeutik məqsədə nail olmaq üçün atorvastatinin ən aşağı dozası istifadə edilməli və xəstələr müvafiq şəkildə monitorinq edilməlidir.

Ezetimib

Ezetimibin tək istifadəsi rabdomioliz də daxil olmaqla əzələ ilə əlaqəli hadisələrlə əlaqələndirilir. Buna görə ezetimib və atorvastatinin eyni vaxtda istifadəsi bu hadisələrin riskini artırır bilər. Bu səbəbdən, belə xəstələrin müvafiq klinik monitorinqi tövsiyə olunur.

Kolestipol

Atorvastatinin və onun aktiv metabolitlərinin plazma konsentrasiyası kolestipol ilə birgə qəbul edildikdə aşağı düşür (atorvastatinin konsentrasiyası nisbəti: 0,74). Lakin atorvastatin və kolestipolun eyni vaxtda qəbulu zamanı lipid səviyyələrinə təsir hər iki dərmanın ayrı-ayrılıqda istifadəsi ilə müqayisədə daha güclü olmuşdur.

Fusidik turşu

Rabdomioliz də daxil olmaqla miopatiya riski, sistemli fusid turşusunun statinlərlə eyni vaxtda qəbulu zamanı artırı bilər. Bu qarşılıqlı təsirin mexanizmi (farmakodinamik, farmakokinetik və

ya hər ikisi) hələ tam məlum deyil. Fusid turşusu və statinlərin birgə istifadəsi nəticəsində rabdomioliz (bəzi hallarda ölüm daxil olmaqla) barədə məlumatlar mövcuddur.

Sistemli fusid turşusu ilə müalicə zəruri olduqda, atorvastatinlə müalicə fusid turşusu ilə müalicənin bütün müddəti ərzində dayandırılmalıdır.

Kolxisin

Atorvastatin və Kolxisin ilə qarşılıqlı təsir tədqiqatları aparılmasa da, atorvastatinin kolxisinlə eyni vaxtda qəbulu zamanı miopatiya halları bildirilmişdir və atorvastatinin Kolxisinlə təyin edilməsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Daptomisin

HMG-CoA reduktaza inhibitorlarının (məsələn, atorvastatin) Daptomisinlə birgə qəbulu zamanı miopatiya və/və ya rabdomioliz halları bildirilmişdir. Birgə qəbulun qarşısını almaq mümkün olmadıqda, müvafiq klinik monitorinq tövsiyə olunur.

Atorvastatinin birgə tətbiq olunan dərman preparatlarına təsiri

Diqoksin

Diqoksinin və 10 mq atorvastatinin çoxsaylı dozalarının birgə qəbulu zamanı sabit vəziyyətdə olan diqoksin konsentrasiyası cüzi artmışdır. Diqoksin qəbul edən xəstələrdə müvafiq monitorinq aparılmalıdır.

Peroral kontraseptivlər

Atorvastatinin peroral kontraseptivlərlə birgə qəbulu norethindron və etinilestradiolun plazmadakı konsentrasiyalarında artımına səbəb olmuşdur.

Varfarin

Xroniki varfarin müalicəsi alan xəstələrdə aparılan klinik tədqiqatda, gündəlik 80 mq atorvastatinin varfarinlə birgə qəbulu, müalicənin ilk 4 günü ərzində protrombin vaxtında təxminən 1,7 saniyəlik cüzi azalma yaratmış, lakin bu göstərici atorvastatinlə müalicəsinin 15-ci günündə normaya qayıtmışdır. Klinik cəhətdən əhəmiyyətli antikoagulyant qarşılıqlı təsirlərin çox nadir hallarda müşahidə olunmasına baxmayaraq, kumarin qrupundan olan antikoagulyant qəbul edən xəstələrdə atorvastatinə başlamazdan əvvəl protrombin vaxtı müəyyənləşdirilməli və erkən müalicə dövründə əhəmiyyətli dəyişikliklərin baş vermədiyinə əmin olmaq üçün kifayət qədər tez-tez monitorinq aparılmalıdır. Stabil protrombin vaxtı qeydə alındıqdan sonra, kumarin antikoagulyantları qəbul edən xəstələr üçün tövsiyə olunan intervalda protrombin vaxtının monitorinqi davam etdirilə bilər. Əgər atorvastatinin dozası dəyişdirilsə və ya dayandırılarsa, eyni prosedur təkrarlanmalıdır. Antikoagulyant qəbul etməyən xəstələrdə atorvastatin müalicəsi qanaxma və ya protrombin vaxtında dəyişikliklərlə əlaqələndirilməmişdir.

Uşaqlar

Qarşılıqlı təsirə dair tədqiqatlar yalnız böyüklər üzərində aparılmışdır. Uşaqlarda bu qarşılıqlı təsirlərin dərəcəsi məlum deyil. Böyüklər üçün yuxarıda qeyd olunan qarşılıqlı təsirlər və “Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” bölmədəki xəbərdarlıqlar uşaqlar üçün də nəzərə alınmalıdır.

Cədvəl 1: Birgə tətbiq olunan dərman preparatlarının atorvastatinin farmakokinetikasına təsiri

<i>Birgə tətbiq olunan dərman preparatı və dozası</i>	<i>Atorvastatin</i>		
	<i>Doza (mq)</i>	<i>AUC nisbəti^{&}</i>	<i>Klinik tövsiyə[#]</i>
Glekaprevir 400 mq GBD / pibrentasvir 120 mq GBD, 7 gün	10 mq GBD, 7 gün	8,3	Glekaprevir və ya pibrentasvir tərkibli məhsullarla birgə tətbiq qadağandır.
Tipranavir 500 mq gündə iki dəfə / ritonavir 200 mq gündə iki dəfə, 8 gün (14-21-ci günlər)	1-ci gün 40 mq, 20-ci gün 10 mq	9,4	Atorvastatin ilə birgə tətbiq zəruri olduqda, gündə 10 mq-dan artıq atorvastatin dozası verilməməlidir. Bu xəstələrin

Telaprevir 750 mq hər 8 saatda bir dəfə, 10 gün	20 mq, birdəfəlik doza	7,9	klinik monitorinqi tövsiyə olunur.
Siklosporin 5,2 mq/kq/gün, sabit doza	10 mq GBD, 28 gün	8,7	
Lopinavir 400 mq GİD / ritonavir 100 mq GİD, 14 gün	20 mq GBD, 4 gün	5,9	Atorvastatin ilə birgə tətbiq zəruri olduqda, atorvastatinin aşağı dozalarının verilməsi tövsiyə olunur. 20 mq-dan yuxarı dozalar istifadə edildikdə, bu xəstələrin klinik monitorinqi tövsiyə olunur.
Klaritromisin 500 mq GİD, 9 gün	80 mq GBD, 8 gün	4,5	
Sakvinavir 400 mq GİD / ritonavir (5-7-ci günlərdə GİD 300 mq, 8-ci gündə GİD 400 mq-a artırılır), 4-18-ci günlər, atorvastatinin qəbulundan 30 dəqiqə sonra	40 mq GBD, 4 gün	3,9	Atorvastatin ilə birgə tətbiq zəruri olduqda, atorvastatinin aşağı dozalarının təyin edilməsi tövsiyə olunur. atorvastatinin 40 mq-dan yüksək dozalarında bu xəstələrin klinik monitorinqi tövsiyə olunur.
Darunavir 300 mq GİD / ritonavir 100 mq GİD, 9 gün	10 mq GBD, 4 gün	3,4	
İtrakonazol 200 mq GBD, 4 gün	40 mq BD	3,3	
Fosamprenavir 700 mq GİD / ritonavir 100 mq GİD, 14 gün	10 mq GBD, 4 gün	2,5	
Fosamprenavir 1400 mq GİD, 14 gün	10 mq GBD, 4 gün	2,3	
Elbasvir 50 mq GBD / qrasoprevir 200 mq GBD, 13 gün	10 mq BD	1,95	Elbasvir və ya qrasoprevir tərkibli preparatlarla birgə tətbiq zamanı atorvastatinin gündəlik dozası 20 mq-dan artıq olmamalıdır.
Letermovir 480 mq GBD, 10 gün	20 mq BD	3,29	Letermovir tərkibli preparatlarla birgə tətbiq zamanı atorvastatinin gündəlik dozası 20 mq-dan artıq olmamalıdır.
Nelfinavir 1250 mq GİD, 14 gün	10 mq GBD, 28 gün	1,74	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
Qreypfrut şirəsi, 240 ml GBD*	40 mq, BD	1,37	Böyük miqdarda qreypfrut şirəsinin və atorvastatinin birgə qəbul edilməsi tövsiyə edilmir.
Diltiazem 240 mq GBD, 28 gün	40 mq, BD	1,51	Diltiazem istifadəsinə başlandıqdan sonra və ya doza tənzimləmələrindən sonra bu xəstələrin müvafiq klinik monitorinqi tövsiyə olunur.
Eritromisin 500 mq GDD, 7 gün	10 mq, BD	1,33	Bu xəstələrin maksimum dozası azaldılmalı və klinik monitorinqi tövsiyə olunur.

Amlodipin 10 mq, birdəfəlik doza	80 mq, BD	1,18	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
Simetidin 300 mq GDD, 2 həftə	10 mq GBD, 2 həftə	1,00	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
Kolestipol 10 q GİD, 24 həftə	40 mq GBD, 8 həftə	0,74**	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
Maqnezium və alüminium hidroksidlərinin antasid suspenziyası, 30 mL GDD, 17 gün	10 mq GBD, 15 gün	0,66	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
Efavirenz 600 mq GBD, 14 gün	10 mq, 3 gün	0,59	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
Rifampin 600 mq GBD, 7 gün (birgə tətbiq)	40 mq BD	1,12	Əgər birgə tətbiqdən imtina etmək mümkün deyilsə, atorvastatinin rifampin ilə eyni vaxtda verilməsi tövsiyə olunur, bununla yanaşı klinik monitorinq aparılmalıdır.
Rifampin 600 mq GBD, 5 gün (dozalar ayrı-ayrı verilməlidir)	40 mq BD	0,20	
Qemfibrozil 600 mq GİD, 7 gün	40 mq BD	1,35	Bu xəstələrin başlanğıc dozasının azaldılması və klinik monitorinqi tövsiyə olunur.
Fenofibrat 160 mq GBD, 7 gün	40 mq BD	1,03	Bu xəstələrin başlanğıc dozasının azaldılması və klinik monitorinqi tövsiyə olunur.
Boseprevir 800 mq GÜD, 7 gün	40 mq BD	2,3	Bu xəstələrin başlanğıc dozasının azaldılması və klinik monitorinqi tövsiyə olunur. Boceprevir ilə birgə tətbiq zamanı atorvastatinin gündəlik dozası 20 mq-dan artıq olmamalıdır.

& Təcrübələrin nisbətini göstərir (birgə tətbiq olunan dərman və atorvastatin ilə yalnız atorvastatin).

Klinik əhəmiyyət üçün “Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri” və “Digər dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsiri” bölmələrinə baxın.

* Bir və ya daha çox komponentdən ibarətdir ki, bunlar CYP3A4-i inhibə edir və CYP3A4 tərəfindən metabolizə olunan dərman preparatlarının plazma konsentrasiyalarını artırır. Bir stəkan (240 ml) qreypfrut şirəsinin qəbul edilməsi aktiv ortohidroksi metabolitinin AUC-sində 20,4%-lik azalmaya səbəb olmuşdur. Böyük miqdarda qreypfrut şirəsinin (gündə 1,2 l-dən çox, 5 gün müddətində) qəbul edilməsi atorvastatinin AUC-ni 2,5 dəfə və aktiv (atorvastatin və metabolitləri) HMG-CoA reduktaza inhibitorlarının AUC-sini 1,3 dəfə artırmışdır.

** Dozadan 8-16 saat sonra alınan tək bir nümunəyə əsaslanan nisbət.

GBD = gündə bir dəfə; BD = birdəfəlik doza; GİD = gündə iki dəfə; GÜD = gündə üç dəfə; GDD = gündə dörd dəfə

Cədvəl 2: Atorvastatinin birgə tətbiq olunan dərman preparatlarının farmakokinetikasına təsiri

Atorvastatin və dozalama rejimi	Birgə tətbiq olunan dərman preparatı		
	Dərman preparatı / doza(mq)	AUC nisbəti ^{&}	Klinik tövsiyə
80 mq GBD, 10 gün	Diqoksin 0,25 mq GBD, 20 gün	1,15	Diqoksin qəbul edən xəstələr müvafiq şəkildə izlənilməlidir.

40 mq GBD, 22 gün	Oral kontraseptiv GBD, 2 ay - norethindron 1 mq - etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
80 mq GBD, 15 gün	* Fenazon, 600 mq BD	1,03	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
10 mq, BD	Tipranavir 500 mq GİD / ritonavir 200 mq GİD, 7 gün	1,08	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
10 mq, GBD, 4 gün	Fosamprenavir 1400 mq GİD, 14 gün	0,73	Xüsusi tövsiyə yoxdur.
10 mq, GBD, 4 gün	Fosamprenavir 700 mq GİD / ritonavir 100 mq GİD, 14 gün	0,99	Xüsusi tövsiyə yoxdur.

& Təcrübələrin nisbətini göstərir (birgə tətbiq olunan dərman və atorvastatin ilə yalnız atorvastatin).

* Atorvastatin və fenazonun birgə tətbiqi fenazonun təmizlənməsinə az və ya heç bir təsir etmədiyi göstərilmişdir.

GBD = gündə bir dəfə; BD = birdəfəlik doza; GİD = gündə iki dəfə.

Hamiləlik zamanı və laktasiya dövründə istifadəsi

Reproduktiv qadınlar

Reproduktiv qadınlar müalicə dövründə uyğun kontraseptiv tədbirlərdən istifadə etməlidirlər.

Hamiləlik

Atorvastatinin hamiləlik dövründə qəbulu əks-göstərişdir. Hamilə qadınlarda təhlükəsizliyi müəyyən edilməmişdir. Atorvastatin qəbul edən hamilə qadınlarda nəzarətli klinik tədqiqatlar aparılmamışdır. HMG-CoA reduktaza inhibitorlarına uşaqlıqdaxili məruz qaldıqdan sonra nadir hallarda anadangəlmə qüsurlar barədə məlumatlar daxil olmuşdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar reproduktiv toksikliyi göstərmişdir.

Anada atorvastatinlə müalicə dölün xolesterin biosintezinin ön maddəsi olan mevalonat səviyyələrini azalda bilər. Ateroskleroz xroniki bir prosesdir və adətən hamiləlik dövründə lipid səviyyəsini azaldan dərmanların dayandırılması birincili hiperlipidemiya ilə bağlı uzunmüddətli riskə əhəmiyyətli təsir göstərməməlidir.

Bu səbəblərə görə, atorvastatin hamilə olan, hamilə qalmağa çalışan və ya hamilə olduğundan şübhələnən qadınlarda istifadə edilməməlidir.

Atorvastatinlə müalicə hamiləlik dövrü ərzində və ya qadının hamilə olmadığı müəyyən edilənədək dayandırılmalıdır.

Ana südü ilə qidalandırma

Atorvastatinin və ya onun metabolitlərinin insan südünə keçib-keçmədiyi məlum deyil. Siçanlarda aparılan tədqiqatlarda atorvastatin və onun aktiv metabolitlərinin plazma konsentrasiyası südün tərkibində olan konsentrasiyaya bənzər olmuşdur. Ciddi əlavə təsir riskinə görə, atorvastatin qəbul edən qadınlar körpələrini ana südü ilə qidalandırmamalıdırlar. Atorvastatinin ana südü ilə qidalanma dövründə istifadəsi əks-göstərişdir.

Fertillik

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda atorvastatinin kişi və qadın fertilliyinə heç bir təsiri müşahidə olunmamışdır.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Atoris nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmlərlə idarəetmə qabiliyyətinə cüzi təsirə malikdir.

İstifadə qaydası və dozası

Dozalama

Xəstə Atoris preparatının qəbuluna başlayana qədər standart xolesterini azaldan pəhrizə keçirilməli və preparat ilə müalicə müddəti ərzində ona davam etməlidir.

Doza isə ilkin ASLP səviyyələrinə, müalicə məqsədinə və xəstənin reaksiyasına əsaslanaraq fərdi şəkildə tənzimlənməlidir.

Başlanğıc doza gündə bir dəfə 10 mq təşkil edir. Doza tənzimləməsi 4 həftə və ya daha uzun fasilələrlə aparılmalıdır. Maksimum doza isə gündə bir dəfə 80 mq-dır.

Birincili hiperxolesterinemiyə və kombinə olunmuş (qarışıq) hiperlipidemiya

Xəstələrin əksəriyyəti gündə bir dəfə 10 mq Atoris preparatını qəbul etməklə müalicə olunur. Terapevtik təsir adətən 2 həftə ərzində müşahidə edilir və maksimum terapevtik nəticə adətən 4 həftə ərzində əldə olunur. Reaksiya uzunmüddətli terapiya zamanı da davam edir.

Ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyası

Xəstələr müalicəyə gündə 10 mq Atoris preparatını qəbul etməklə başlamalıdırlar. Doza fərdi şəkildə tənzimlənməli və hər 4 həftədən bir gündəlik 40 mq-a qədər artırılmalıdır. Bundan sonra doza maksimum 80 mq-a qədər artırıla bilər yaxud gündəlik 40 mq atorvastatin öd turşusu sekvestratoru ilə birləşdirilərək istifadə edilə bilər.

Ailəvi homoziqot hiperxolesterinemiyası

Yalnız məhdud məlumat mövcuddur.

Ailəvi homoziqot hiperxolesterinemiyə olan xəstələrdə atorvastatin gündə 10-80 mq dozasında tətbiq olunur. Belə xəstələrdə və ya digər müalicələr mümkün olmadıqda, atorvastatin lipidləri azaldan digər müalicələrə (məsələn, ASLP aferezi) əlavə olaraq istifadə edilməlidir.

Ürək-damar xəstəliklərinin profilaktikası

İlkin profilaktik tədqiqatlarda istifadə olunan doza gündə 10 mq təşkil etmişdir. Mövcud təlimatlara əsasən, ASLP-xolesterin səviyyələrinə çatmaq üçün daha yüksək dozaların tətbiqi tələb oluna bilər.

Böyrək xəstəliklərindən əziyyət çəkən xəstələr

Doza tənzimləməsi tələb olunmur.

Qaraciyər funksiyaları pozulmuş xəstələr

Atoris preparatı qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə edilməlidir. Aktiv qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrdə isə Atoris preparatının istifadəsi əks göstərişdir.

Yaşlı xəstələr

Təvsiyə olunan dozalardan istifadə edən 70 yaşdan yuxarı xəstələrdə effektivlik və təhlükəsizlik ümumi populyasiyada müşahidə olunanlara oxşardır.

Uşaqlar

Hiperxolesterinemiyə

Atoris preparatı yalnız uşaq hiperxolesterinemiyasının müalicəsində təcrübəsi olan həkimlər tərəfindən təyin edilməlidir və xəstələr təsiri qiymətləndirmək üçün müntəzəm olaraq yoxlanılmalıdırlar.

Ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyası olan 10 yaş və yuxarı xəstələr üçün atorvastatin təvsiyə olunan başlanğıc dozası gündə 10 mq təşkil edir. Təsir və dözümlülükdən asılı olaraq, doza gündəlik 80 mq-a qədər artırıla bilər. Dozalar terapiyanın məqsədinə uyğun olaraq fərdiləşdirilməlidir. Doza düzəlişləri 4 həftə və ya daha uzun fasilələrlə aparılmalıdır. Dozanın gündəlik 80 mq-a qədər artırılması böyüklərdəki tədqiqat məlumatları və ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyası olan uşaqlarda aparılan məhdud klinik tədqiqatlarla təsdiqlənir.

Ailəvi heteroziqot hiperxolesterinemiyası olan 6-10 yaş arası uşaqlarda açıq etiketli tədqiqatlardan əldə edilmiş məhdud təhlükəsizlik və effektivlik məlumatları mövcuddur. Atorvastatin 10 yaşdan kiçik xəstələrin müalicəsində istifadə edilmir. Mövcud məlumatlar "Əlavə təsirləri" bölməsində təsvir edilmişdir, lakin dozanın təyin edilməsi ilə bağlı heç bir təvsiyə verilmir.

Digər əczaçılıq formaları/dozaları bu növ əhali üçün daha uyğun ola bilər.

Digər dərman vasitələri ilə birgə istifadəsi

Sitomeqalovirus infeksiyasının profilaktikası üçün hepatit C antiviral agentləri elbasvir/qrazoprevir və ya letermovir ilə atorvastatini birgə qəbul edən xəstələrdə atorvastatinin dozası gündə 20 mq-dan çox olmamalıdır.

Siklosporinlə birlikdə letermovir qəbul edən xəstələrdə atorvastatinin istifadəsi təvsiyə edilmir.

İstifadə qaydası

Atoris yalnız peroral tətbiq üçün nəzərdə tutulub. Atorisin hər gündəlik dozası bir anda və yemək qəbulundan asılı olmayaraq, günün istənilən vaxtında qəbul oluna bilər.

Əlavə təsirləri

Atorvastatinin plasebo-nəzarətli klinik tədqiqat bazasına əsasən, 16066 xəstə (8755 atorvastatin qrupunda və 7311 plasebo qrupunda) orta hesabla 53 həftə müalicə olunmuşdur. Atorvastatin qəbul edən xəstələrin 5,2%-i əlavə təsir reaksiyaları səbəbindən müalicəni dayandırmışdır, halbuki plasebo qəbul edən xəstələrdə bu göstərici 4,0% təşkil etmişdir.

Klinik tədqiqatların məlumatları və geniş satışdan sonrakı təcrübəyə əsaslanaraq, aşağıdakı cədvəldə atorvastatin üçün əlavə təsir reaksiyaların profili təqdim olunur.

Reaksiyaların təxmini tezlikləri aşağıdakı qaydaya əsasən təsnif olunur:

Tez-tez: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Bəzən: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Nadir hallarda: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Çox nadir hallarda: $< 1/10000$

Məlum deyil: Mövcud məlumatlar əsasında təxmini qiymətləndirilə bilmir.

İnfeksiyalar və parazitər pozğunluqlar

Tez-tez: nazofaringit.

Qan və limfa sistemi tərəfindən pozuntular

Nadir hallarda: trombositopeniya.

İmmunitet sistemi tərəfindən pozuntular

Tez-tez: allergik reaksiyalar.

Çox nadir hallarda: anafilaksiya.

Maddələr mübadiləsi və qidalanma pozğunluqları

Tez-tez: hiperqlikemiya.

Bəzən: hipoglikemiya, çəki artımı, anoreksiya.

Psixi pozğunluqlar

Bəzən: yuxusuzluq, qorxulu yuxu görmə.

Sinir sistemi tərəfindən pozuntular

Tez-tez: başda ağrı.

Bəzən: başgicəllənmə, paresteziya, hiposteziya, disgevziya, amneziya.

Nadir hallarda: periferik nevropatiya.

Məlum deyil: *miasteniya gravis*.

Görmə pozğunluqları

Bəzən: görmə bulanıqlığı.

Nadir hallarda: görmə pozğunluğu.

Məlum deyil: okulyar miasteniya.

Qulaq və labirint pozğunluğu

Bəzən: tinnitus.

Çox nadir hallarda: eşitmə itkisi.

Vaskulyar xəstəliklər

Nadir hallarda: vaskulit.

Tənəffüs orqanlarının, döş qəfəsinin və mediastinal pozğunluqlar

Tez-tez: farinqolaringeal ağrı, burundan qanaxma.

Mədə-bağırsaq pozğunluqları

Tez-tez: qəbizlik, meteorizm, dispepsiya, ürəkbulanma, ishal.

Bəzən: qusma, qarının yuxarı və aşağı hissələrində ağrı, eruktasiya, pankreatit.

Hepatobiliar xəstəliklər

Bəzən: hepatit.

Nadir hallarda: xolestaz.

Çox nadir hallarda: qaraciyər çatışmazlığı.

Dəri və dərialtı toxumalar tərəfindən pozuntular

Bəzən: övrə, dəri səpgisi, qaşınma, alopesiya (saç tökülməsi).

Nadir hallarda: angionevrotik ödem, bullyoz dermatit (o cümlədən multiform eritema), Stivens-Conson sindromu və toksiki epidermal nekroliz, lixenoid dərman vasitələrinə qarşı reaksiyalar.

Sümük-əzələ sisteminin və birləşdirici toxumalar tərəfindən pozuntular

Tez-tez: mialgiya (əzələ ağrısı), artralgiya (oynaq ağrısı), ətraflarda ağrı, əzələ spazmı, oynaqalarda şişkinlik, bel ağrısı.

Bəzən: boyun ağrısı, əzələ yorğunluğu.

Nadir hallarda: miopatiya (əzələ xəstəliyi), miozit (əzələlərin iltihabı), rabdomioliz (əzələ toxumasının parçalanması), əzələ qopması, tendinopatiya (sına xəstəliyi), bəzən qopma ilə müşayiət olunur.

Çox nadir hallarda: qurdeşənəyinə bənzər (lupusabənzər) sindrom.

Məlum deyil: immunitet vasitəli nekrotik miopatiya.

Reproduktiv sistem və süd vəzisi xəstəlikləri

Çox nadir hallarda: ginekomastiya (kişilərdə süd vəzilərinin böyüməsi).

Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə yerinə aid vəziyyətlər

Bəzən: ümumi halsızlıq, astenik vəziyyət (zəiflik), döş qəfəsində ağrı, periferik ödem (ətraflarda şişkinlik), yorğunluq, qızdırma.

Araşdırmalar

Tez-tez: qaraciyər funksiyasının pozulması, qanda kreatin kinaza (CK) səviyyəsinin artması.

Bəzən: sidikdə ağ qan hüceyrələrinin (leykositlərin) müsbət çıxması.

Digər HMG-CoA reduktaza inhibitorlarında olduğu kimi, atorvastatin qəbul edən xəstələrdə zərdab transaminazalarının səviyyəsinin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir. Bu dəyişikliklər adətən yüngül, keçici xarakter daşıyır və müalicənin dayandırılmasını tələb etmirdi. Klinik cəhətdən əhəmiyyətli (3 dəfə normanın yuxarı həddindən çox) zərdab transaminazalarının artması atorvastatin qəbul edən xəstələrin 0,8%-də qeydə alınmışdır. Bu artımlar doza ilə əlaqəli olmuş və bütün xəstələrdə geri dönmə xarakter daşıyır.

Zərdab kreatin kinaza (KK) səviyyəsinin normalın yuxarı həddindən 3 dəfə artıq olması atorvastatin qəbul edən xəstələrin 2,5%-də müşahidə edilmişdir ki, bu da digər HMG-CoA reduktaza inhibitorlarının klinik tədqiqat nəticələrinə bənzəyir. Normanın yuxarı həddindən 10 dəfə çox KK səviyyəsi isə atorvastatin qəbul edən xəstələrin 0,4%-də qeydə alınmışdır.

Uşaqlar

10-17 yaş arası pediatrik xəstələrdə atorvastatin ilə müalicə zamanı müşahidə olunan əlavə təsir profili ümumilikdə plasebo qəbul edən xəstələrin təsir profilinə bənzəyirdi. Hər iki qrupda (səbəb-nəticə əlaqəsindən asılı olmayaraq) ən çox rast gəlinən əlavə təsirlər infeksiyalar olmuşdur. 3 illik tədqiqatda ümumi yetişmə və inkişaf, Tanner mərhələsinin qiymətləndirilməsi, boy və çəki ölçüləri əsasında böyümə və cinsi yetkinləşmə üzərində klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir müşahidə edilməmişdir. Uşaqlarda təhlükəsizlik və dozümlülük profili, böyüklərdə atorvastatinin məlum təhlükəsizlik profilinə bənzəyir.

Klinik təhlükəsizlik bazasında atorvastatin qəbul edən 520 uşağa dair məlumatlar yer alır. Onlardan 7-si 6 yaşdan kiçik, 121-i 6-9 yaş arası, 392-si isə 10-17 yaş arası olmuşdur. Mövcud məlumatlara əsasən, uşaqlarda baş verən əlavə təsirlərin tezliyi, tipi və şiddəti böyüklərdəki ilə oxşardır.

Bəzi statinlərlə əlaqəli bildirilmiş əlavə təsirlər:

- Cinsi disfunksiya.
- Depressiya.
- Nadir hallarda, xüsusilə uzunmüddətli müalicə zamanı interstisial ağciyər xəstəliyi halları.
- Şəkərli diabet: Tezlik risk faktorlarının mövcudluğundan və ya olmamasından asılı olaraq (acqarına qan şəkəri $\geq 5,6$ mmol/L, Bədən Kütlə İndeksi (BKİ) > 30 kq/m², yüksək triqliserid səviyyəsi, hipertenziya anamnezi).

Doza həddinin aşılması

Atorvastatinin həddindən artıq dozası üçün xüsusi müalicə mövcud deyil. Həddindən artıq doza qəbul edildikdə, xəstəyə simptomatik müalicə tətbiq edilməli və lazım gəldikdə dəstəkləyici tədbirlər görülməlidir. Qaraciyər funksiyası testləri aparılmalı və qanda kreatin kinaza (KK) səviyyəsi nəzarətdə saxlanılmalıdır. Atorvastatinin plazma zülalları ilə geniş şəkildə bağlanması səbəbindən, hemodializin atorvastatinin orqanizmdən çıxarılmasını əhəmiyyətli dərəcədə artırmaması gözlənilir.

Buraxılış forması

10 tablet, OPA/Al/PVX-Alü folqalı blisterdə. 3 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

Örtüklü tabletlər, 10 mq və 20 mq.

25°C-dən yüksək olmayan temperaturda saxlamaq lazımdır.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Örtüklü tabletlər, 40 mq.

Orijinal qablaşdırmada, 25°C-dən yüksək olmayan temperaturda saxlamaq lazımdır.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

KRKA d.d., Novo mesto, Slovenia

Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Slovenia

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA d.d., Novo mesto, Slovenia

Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Slovenia

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99451) 290 44 74.