

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “30” 03
№ N001142 бұйрығымен
2016 жылғы “05” 04
№ N001296 бұйрығымен
2016 жылғы “05” 04
№ N001297 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Торвакард

Саудалық атауы
Торвакард

Халықаралық патенттелмеген атауы
Аторвастатин

Дәрілік түрі
Қабықпен қапталған 10 мг, 20 мг, 40 мг таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – 10.00 мг, 20.00 мг, 40.00 мг аторвастатин (10.34 мг, 20.68 мг, 41.36 мг кальций аторвастатин түрінде) бар.

қосымша заттар: магний тотығы (ауыр), микрокристалды целлюлоза, лактоза моногидраты (26.30 мг – *дозасы 10 мг таблеткалар үшін*, 52.60 мг - *дозасы 20 мг таблеткалар үшін*, 105.20 мг - *дозасы 40 мг таблеткалар үшін*), натрий кроскармеллозасы, төмен орын басқан гидроксипропилцеллюлоза LH 21, сусыз коллоидты кремний, магний стеараты,

қабықтың құрамы: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титанның қостотығы E171, тальк.

Сипаттамасы

Ақ немесе ақ түсті дерлік қабықпен қапталған, сопақша пішінді, екі жақ беті дөнес, өлшемі 9.0 x 4.5 мм жуық таблеткалар (10 мг доза үшін).

Ақ немесе ақ түсті дерлік қабықпен қапталған, сопақша пішінді, екі жақ беті дөңес, өлшемі 12.0 x 6.0 мм жуық таблеткалар (20 мг доза үшін).

Ақ немесе ақ түсті дерлік қабықпен қапталған, сопақша пішінді, екі жақ беті дөңес, өлшемі 13.9 x 6.9 мм жуық таблеткалар (40 мг доза үшін).

Фармакотерапиялық тобы

Гиполипидемиялық препараттар. Гипохолестеринемиялық және гипотриглицеридемиялық препараттар. ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштері. Аторвастатин.

АТХ коды С10АА05

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Аторвастатин ішке қабылдағаннан кейін тез сіңеді; плазмадағы ең жоғары концентрациясына (C_{max}) 1–2 сағаттан соң жетеді. Аторвастатиннің сіңу дәрежесі мен концентрациясы дозасына пропорционалды түрде артады. Қабықпен қапталған Торвакард таблеткаларын ішке қабылдағаннан кейін биожетімділігі, ішу арқылы қабылданатын ерітіндісімен салыстырғанда, 95%-99% болады. Аторвастатиннің абсолюттік биожетімділігі – төмен (14%-ға жуық), ал ГМГ-КоА-редуктазаға қатысты тежегіштік белсенділігінің жүйелік жетімділігі – шамамен 30%. Жүйелік биожетімділігінің төмендігіне асқазан-ішек жолының шырышты қабығының жүйе алды метаболизмі мен бауыр арқылы «бірінші өтуі» түрткі болады.

Ас ішу препараттың сіңу жылдамдығы мен дәрежесін біршама төмендетеді (сәйкесінше 25% және 9%-ға, бұл туралы C_{max} және AUC анықтаудың нәтижелері көрсетеді), бірақ тығыздығы төмен липопротеидтер холестеринінің (Хс-ЛПНП) төмендеуі аторвастатинді аш қарынға қабылдағандағы осындайларға жуықтаған. Аторвастатинді кешкі уақытта қабылдағаннан кейінгі оның қан плазмасындағы концентрациясы таңертеңгі уақытта қабылдағаннан кейінгіге қарағанда төмен (C_{max} пен AUC шамамен 30%-ға). Препараттың сіңу дәрежесі мен дозасының арасында дозаға тәуелділік бар.

Таралуы

Аторвастатиннің орташа таралу көлемі шамамен 381 литрді құрайды. Аторвастатиннің плазма ақуыздарымен байланысы кемінде $\geq 98\%$ құрайды.

Метаболизмі

Аторвастатин Р450 3А4 цитохромымен орто- және парагидроксилденген туындыларға дейін және бета-тотығудың әртүрлі өнімдеріне дейін метаболизденеді. *In vitro* орто- және парагидроксилденген метаболиттер ГМГ-КоА-редуктазаға, Торвакардтағы осындайға ұқсастарға тежегіш әсер береді. ГМГ-КоА-редуктазаға белсенділігі төмендеуінің шамамен 70%-ы айналыстағы белсенді метаболиттері әсері есебінен жүреді.

Шығарылуы

Аторвастатин негізінен бауырлық және/немесе бауырдан тыс метаболизмнен кейін өтпен бірге шығарылады. Алайда препарат ішек-бауырда айқын кері айналымға түспейді. Аторвастатиннің адам плазмасынан орташа жартылай шығарылу кезеңі шамамен 14 сағатты құрайды. ГМГ-КоА – редуктазаға қатысты тежелу белсенділігінің жартылай шығарылу кезеңі, белсенді метаболиттердің әсер етуі салдарынан, шамамен 20–30 сағатты құрайды.

Ерекше жағдайлардағы фармакокинетикасы

Егде жастағы пациенттер

Аторвастатин мен оның метаболиттерінің плазмадағы концентрациялары жас пациенттердегіге қарағанда 65 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттерде жоғары (C_{\max} шамамен 40%-ға, AUC шамамен 30%-ға), бұл кезде емдеудің гиполипидемиялық әсері жастау пациенттер популяциясында байқалған осындаймен салыстырмалы болды.

Балалар

Клиникалық зерттеулерде бала жастағы пациенттерде аторвастатиннің болжалды пероральді клиренсі дене салмағы бойынша аллометриялық масштабтау кезінде ересектердегі осындаймен ұқсас болды. Аторвастатин мен о-гидроксиаторвастатиннің барлық қолданылу ауқымы бойынша тығыздығы төмен липопротеидтер холестерині (Хс-ТТЛП) мен жалпы холестерин (Хс) деңгейлерінің тұрақты төмендегені байқалды.

Жынысы

Әйелдердегі аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациясы (C_{\max} шамамен 20%-ға жоғары, ал AUC шамамен 10%-ға төмен) ерлердегі осындайдан өзгеше, алайда препараттың ерлер мен әйелдердегі липид алмасуына клиникалық маңызды әсерлері анықталмаған.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек аурулары аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің қан плазмасындағы концентрациясына және олардың гиполипидемиялық әсеріне ықпалын тигізбейді, сондықтан ондай пациенттерге дозасын түзету қажет емес.

Гемодиализ

Гемодиализдің аторвастатин клиренсінің елеулі жоғарылауына алып келу ықтималдығы аз, өйткені препарат қан плазмасы ақуыздарымен елеулі дәрежеде байланысқан.

Бауыр жеткіліксіздігі

Аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациялары (C_{\max} : шамамен 16 есеге және AUC: шамамен 11 есеге) бауырдың алкогольдік циррозы бар пациенттерде едәуір жоғарылайды (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы).

SLCO1B1 гендері полиморфизмінің әсері

Аторвастатинді қоса, барлық ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерінің бауырдағы метаболизмі OATP1B1 тасымалдағыш ақуыздарының

катысуымен жүреді. SLC01B1 генінің полиморфизмі бар пациенттер аторвастатиннің жоғары әсеріне ұшырайды, бұл рабдомиолиз дамуының қаупін арттыруы мүмкін. OATP1B1 (SLC01B1 с.521CC) кодтайтын гендегі полиморфизм аторвастатин экспозициясын (AUC) генотиптің аталған нұсқасы (с.521TT) жоқ адамдармен салыстырғанда, 2.4 есе жоғарылауын туғызады. Мұндай пациенттерде де аторвастатиннің бауырлық қармалуы бұзылуы мүмкін, оған генетикалық бұзылу түрткі болады. Бұл құбылыстың препараттың тиімділігі үшін болуы мүмкін салдарлары белгісіз.

Фармакодинамикасы

Торвакард 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-ны мевалон қышқылына өзгертетін шешуші фермент – ГМГ-КоА-редуктазаның селективті бәсекелес тежегіші – холестеринді қоса, стероидтардың ізашары.

Бауыр триглицеридтер мен холестерині тығыздығы өте төмен липопротеидтердің (ТӨТЛП) құрамына кіреді, қан плазмасына түседі және шеткергі тіндерге тасымалданады. ТӨТЛП-ден тығыздығы төмен липопротеидтер (ТТЛП) түзіледі, олар ТТЛП-ге аффинитеті жоғары рецепторлармен өзара әрекеттесу кезінде катаболизденеді.

Торвакард ГМГ-КоА-редуктазаны тежеу және ары қарай бауырдағы холестерин биосинтезі арқылы плазмадағы холестерин мен қан сарысуындағы липопротеиндер деңгейін төмендетеді, сондай-ақ жасушалар беткейіндегі ТТЛП бауырлық рецепторларының санын арттырады, Хс-ТТЛП қармалуы мен катаболизмін күшейтеді.

Торвакард ТТЛП бөлшектерінің концентрациясы мен санын азайтады. Торвакард ТТЛП айналымдағы бөлшектері сапасының жағымды өзгерістерімен бірге ТТЛП рецепторлары белсенділігінің айқын және тұрақты жоғарылауын туғызады. Торвакард гомозиготалы тұқым қуалайтын гиперхолестеринемиясы бар (20 %-ға дейін), басқа гиполлипидемиялық дәрілермен емдеуге төзімді науқастарда Хс – ТТЛП деңгейін тиімді төмендетеді.

Торвакард жалпы холестериннің концентрациясын 30-46%-ға, ТТЛП холестеринін 41-61%-ға, аполипопротеин В 34-50%-ға және триглицеридтерді 14-33%-ға және гетерозиготалы және гомозиготалы отбасылық холестеринемиясы, гиперхолестеринемияның отбасылық емес түрі, аралас гиперлипидемиясы бар пациенттерде, сондай-ақ инсулинге тәуелді қант диабеті бар пациенттерде ТӨТЛП концентрацияларын төмендетеді.

Жалпы холестерин, ТТЛП холестерині және аполипопротеин В деңгейінің төмендеуі жүрек-қан тамыр ауруларының қаупін және өліммен аяқталу қаупін төмендетеді.

Қолданылуы

- қан плазмасындағы жалпы холестерин, Хс-ТТЛП, аполипопротеин В мен триглицеридтер мөлшері жоғары пациенттерді емдеу үшін диетамен бірге және бастапқы гиперхолестеринемиясы (гетерозиготалы отбасылық және

отбасылық емес гиперхолестеринемиясы), біріккен (аралас) гиперлипидемиясы бар (Фредериксон бойынша IIa және IIb типтері), қан плазмасындағы триглицеридтер мөлшері жоғары (Фредериксон бойынша IV типті) науқастардағы Хс-ТЖЛП мөлшерінің жоғарылауын және диетамен емдеу кезінде талапқа сай әсері болмаған жағдайда дисбеталипопротеинемиясы бар (Фредериксон бойынша III типті) науқастарды емдеу үшін

- гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар науқастарда диетамен емдеу мен емдеудің басқа фармакологиялық емес әдістері жеткіліксіз болған жағдайда қан плазмасындағы жалпы холестерин мен Хс-ТТЛП мөлшерін төмендету үшін

- ЖИА өліммен аяқталу қаупі мен миокард инфарктісінің, стенокардияның, инсульттің даму қаупін төмендету үшін және жүрек-қантамыр ауруларын және/немесе дислипидемиясы бар науқастарда ревазуляризация емшараларын жүргізу қажеттілігін азайту үшін, сондай-ақ, егер бұл аурулар анықталмаған, бірақ ЖИА дамуының 55 жастан асқандар, шылым шегу, артериялық гипертензия, қан плазмасындағы Хс-ТЖЛП концентрациясының төмендігі сияқты кемінде үш қауіп факторы, туыстарында ЖИА ерте дамыған жағдайлар болған жағдайда

- қан плазмасындағы жалпы холестерин, Хс-ТТЛП мен аполипопротеин В мөлшері жоғары, гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 10-17 жас шамасындағы балаларды диетамен үйлестіріп емдеу үшін, егер диетамен талапқа сай емдеуден кейін Хс-ТТЛП деңгейі > 190 мг/дл немесе Хс-ТТЛП деңгейі > 160 мг/дл күйінде қалса, бірақ бұл кезде туыстарында жүрек-қантамыр ауруларының ерте дамыған жағдайлары немесе балада жүрек-қантамыр аурулары дамуының екі немесе одан да көп факторлары болса.

Қолдану тәсілі және дозалары

Торвакард препаратын қолданар алдында пациентке, гиперхолестеринемияны бақылау үшін стандартты гипоплипидемиялық диета, дене жаттығулары мен дене салмағын төмендетуді, сондай-ақ негізгі аурудың емін тағайындау керек. Диетаны Торвакардпен емдеудің барлық кезеңі бойына жалғастыру қажет. Дозасы, бастапқы Хс-ТЖЛП деңгейіне, емдеу мақсатына және пациенттің жауап реакциясына байланысты әр адамға жекелей таңдалуы тиіс.

Стандартты бастапқы дозасы тәулігіне бір рет 10 мг құрайды. Дозасын түзету 4 апта немесе одан да көп аралықпен жүргізілуі тиіс. Ең жоғары дозасы тәулігіне бір рет 80 мг құрайды.

Торвакардтың күн сайынғы дозасы күннің кез келген уақытында тамақпен бірге немесе ас ішуге байланыссыз қабылданады. Емдеу ұзақтығын емдеуші дәрігер жекелей анықтайды.

Алғашқы гиперхолестеринемия және біріккен (аралас) гиперлипидемия

Тәулігіне бір рет 10 мг Торвакард. Емдік әсері әдетте 2 апта ішінде байқалады, ал ең жоғарғы емдік әсеріне 4 апта ішінде жетеді. Әсерін тұрақты емдеумен ұстап тұруға болады.

Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемия

Пациенттер емді тәулігіне Торвакардтың 10 мг дозасынан бастағаны жөн. Дозаны әр адамға жекелей таңдаған жөн және бұл дозаларды әр 4 апта сайын тәулігіне 40 мг-ге дейін түзетіп отыру керек. Содан кейін Торвакард дозасы тәулігіне ең жоғары 80 мг дозаға дейін арттырылуы мүмкін немесе өт экскрециясын күшейтетін затпен тәулігіне бір рет 40 мг біріктіріп қабылдауға болады.

Гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемия

Торвакардтың дозасы гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде тәулігіне 10-нан 80 мг дейінді құрайды. Торвакардты бұл пациенттерде гиполипидемиялық емнің басқа түрлеріне (мысалы, ТТЛП аферезі) қосымша ретінде немесе ондай емдеу қолжетімді болмаған жағдайда қолдану керек.

Жүрек-қантамыр ауруларының профилактикасы

Бастапқы профилактикасы кезінде дозасы тәулігіне 10 мг құрайды. Холестерин (ТТЛП) көзделген деңгейлеріне қол жеткізу үшін, дәрігердің ұсынымдарына сәйкес, жоғарырақ дозалары (тәулігіне 10 мг артық) қажет болуы мүмкін.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Дозасын түзету қажет емес.

Бауыр жеткіліксіздігі

Торвакардты бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде абайлап қолданған жөн. Торвакардты қабылдау бауырдың белсенді сатыдағы аурулары бар пациенттерге қарсы көрсетілімді.

Егде жастағы пациенттер

Препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу нәтижелері бойынша, 70 жастан асқан пациенттерге, пациенттердің қалған барлық санаттары үшін қолданылатын дозаларына ұқсас дозаларын пайдалану ұсынылады.

Педиатрияда қолданылуы

Гиперхолестеринемия

Педиатрияда қолдануды тек балалардағы гиперлипидемияны емдеуде тәжірибесі бар дәрігерлер жүргізуі тиіс, сонымен қатар қол жеткен ілгерілеушілікті бағалап отыру үшін, пациенттер жүйелі түрде қадағалауда болуы тиіс.

10 жасқа толған және одан үлкен пациенттер үшін, аторвастатиннің ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне 10 мг құрайды, ары қарай тәулігіне 20 мг дейін титрленеді. Титрлеуді бала жастағы пациенттердің жекелей реакциясына сәйкес және препараттың көтерімділігін ескере отырып жүргізу керек. Қазіргі кезде 20 мг асатын дозаларын қабылдаған балалар үшін препараттың қауіпсіздігі туралы ақпарат шектеулі, ол дозасы шамамен 0,5 мг/кг-ге сәйкес келеді.

6 жастан 10 жасқа дейінгі балаларды препаратпен емдеудің тәжірибесі шектеулі. Аторвастатин 10 жасқа толмаған балаларды емдеуге арналмаған. Басқа дәрілік түрлері /концентрациялары пациенттердің аталған тобы үшін қолайлырақ болуы мүмкін.

Қолдану тәсілі

Торвакард ішу арқылы қабылдауға арналған. Торвакардтың әр тәуліктік дозасы тәуліктің кез келген уақытында бір рет, ас ішуге байланыссыз тұтастай қабылданады.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулер кезіндегі төменде атап келтірілген жағымсыз әсерлердің жиілігі, мына критерийлерді пайдалана отырып анықталды: жиі ($\geq 1/100$ -ден $1/10$ дейін); жиі емес ($\geq 1/1000$ -ден $1/100$ дейін); сирек ($\geq 1/10000$ -ден $1/1000$ дейін); өте сирек ($1/10000$ дейін), жиілігі белгісіз (қолда бар мәліметтер бойынша бағалау мүмкін емес).

Жиі

- назофарингит
- аллергиялық реакциялар
- гипергликемия
- бас ауыруы
- жұтқыншақ пен көмейдің ауыруы, мұрыннан қан кету
- іштің қатуы, метеоризм, диспепсия, жүрек айнуы, диарея
- миалгия, артралгия, аяқ-қолдардың ауыруы, бұлшықет түйілулері, буындардың ісінуі, арқаның ауыруы
- бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқуы, қандағы креатинкиназа деңгейінің жоғарылауы

Жиі емес

- гипогликемия, дене салмағының артуы, анорексия
- түнгі қорқыныштар, ұйқысыздық
- бас айналуы, парестезия, гипостезия, дисгевзия (дәм сезудің бұрмалануы), амнезия
- көру фокусының бұзылуы
- құлақтағы шуыл
- құсу, құрсақ қуысының жоғарғы және төменгі бөліктерінің ауыруы, кекіру, панкреатит
- гепатит
- есекжем, тері бөртпесі, қышыну, алопеция (шаштың түсу аумағы)
- мойынның ауыруы, бұлшықет әлсіздігі
- дімкәстану, жалпы әлсіздік, кеуденің ауыруы, шеткергі ісінулер, қажығыштық, гипертермия
- несепте лейкоциттердің болуы

Сирек

- тромбоцитопения
- шеткергі нейропатия
- көрудің нашарлауы

- холестаза
- Квинке ісінуі, полиморфты эритеманы қоса, буллездік дерматит, Стивен-Джонсон синдромы және уытты эпидермальді некролиз
- миопатия, миозит, рабдомиолиз, кейде үзілумен асқынған тендинопатия (сіңірлердің жарақаттары)

Өте сирек

- анафилаксия
- естімей қалу
- бауыр жеткіліксіздігі
- гинекомастия

Жиілігі белгісіз (қолда бар мәліметтер бойынша анықтау мүмкін емес)

- иммунитет түрткі болған некроздаушы миопатия

Кейбір статиндерді қабылдағанда

- жыныстық функция бұзылыстары
- депрессия
- өкпенің интерстициальді ауруының ерекше жағдайлары, әсіресе ұзақ емдеу кезінде
- қант диабеті: жиілігі қауіп факторларының (қанда ашқарындағы глюкоза концентрациялары 5,6 ммоль/л артық, ДСИ 30 кг/м² жоғары, триглицеридтер деңгейінің жоғарылығы, сыртартқыдағы гипертония) болуына немесе болмауына байланысты.

Басқа ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін қабылдаған жағдайдағы сияқты, аторвастатинді қабылдап жүрген пациенттерде трансаминазалар деңгейінің жоғарылағаны байқалды. Бұл өзгерістер, әдетте әлсіз, қысқа мерзімді болды және емдеуді тоқтатуды қажет еткен жоқ. Қан сарысуындағы трансаминазалар деңгейінің клиникалық маңызды жоғарылауы (жоғарғы қалып шегінен 3 еседен артық) аторвастатинді қабылдаған 0,8% пациентте орын алды. Бұл жоғарылауы барлық пациенттерде дозаға тәуелді және қайтымды болды.

Сарысудағы креатинкиназа (КК) деңгейі үшін жоғарғы қалып шегінен 3 еседен артық жоғарылау аторвастатинді қабылдаған 2,5% пациентте байқалды; осыған ұқсас көрсеткіш ГМГ-СоА-редуктазаның басқа тежегіштері үшін де клиникалық зерттеулер барысында байқалды. Жоғарғы қалып шегінің 10 есе жоғарылауы аторвастатинді қабылдаған 0,4% пациентте орын алды.

Балалардағы жағымсыз әсерлері

Жиі

- бас ауыруы
- іштің ауыруы
- АЛТ деңгейінің жоғарылауы, қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы

Қолда бар мәліметтерге сүйене отырып, аторвастатинді қабылдаған балалардағы жағымсыз реакциялардың жиілігі, типі мен ауырлығы ересектердегідей деп шамалауға болады. Қазіргі кезде препараттың бала

жастағы пациенттер үшін ұзақ мерзімді қауіпсіздігі туралы мәліметтер шектеулі.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық
- шығу тегі түсініксіз бауырдың белсенді ауруы немесе сарысудағы трансминазалар белсенділігінің жоғарылауы (жоғарғы қалып шегімен салыстырғанда 3 еседен артық)
- тұқым қуалайтын лактозаны көтере алмаушылығы, LAPP-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттер
- жүктілік және лактация кезеңі, сондай-ақ контрацепцияның талапқа сай әдістерін пайдаланбайтын, ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер
- 10 жасқа толмаған балаларға

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Бірге қабылданатын дәрілік заттардың аторвастатиннің әсеріне ықпалы
Аторвастатин Р450 3А4 (СҮР3А4) цитохромымен метаболизденеді және ақуыздар тасымалына арналған, мысалы препараттың бауырға сіңірілу ОАТР1В1 тасымалдаушысының субстраты болып табылады. СҮР3А4 тежегіштері болып табылатын дәрілік заттарды немесе тасымалдағыш ақуыздарды бір мезгілде қолдану аторвастатиннің қан плазмасындағы концентрациясының артуына алып келуі және миопатияның даму қаупін арттыруы мүмкін. Сондай-ақ қауіп аторвастатинді миопатияны тудыруға қабілетті басқа дәрілік заттармен, мысалы фибрин қышқылының туындыларымен және эзетимибпен бір мезгілде қабылдағанда арта түсуі мүмкін.

СҮР3А4 тежегіштері

СҮР3А4 күшті тежегіштері аторвастатин концентрациясының елеулі жоғарылауына алып келетіндігі дәлелденді. Аторвастатиннің СҮР3А4 күшті тежегіштерімен бір мезгілде қабылдануын (мысалы, циклоспоринмен, телитромицинмен, кларитромицинмен, делавирдинмен, стирипентолмен, кетоконазолмен, вориконазолмен, итраконазолмен, позаконазолмен және АИТВ протеазасы тежегіштерімен, ритонавирді, лопинавирді, атазанавирді, индинавирді, дарунавирді қоса) мүмкіндігінше болдырмаған дұрыс. Егер аталған дәрілік заттарды аторвастатинмен бірге қабылдамау мүмкін болмаса, аторвастатиннің бастапқы және ең жоғарғы дозаларын азайту керек және пациенттерге сәйкесінше клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады.

Орташа әсері бар СҮР3А4 тежегіштері

Орташа әсері бар СҮР3А4 тежегіштері (мысалы, эритромицин, дилтиазем, верапамил және флуконазол) аторвастатиннің плазмадағы концентрациясының жоғарылауын туғызуы мүмкін. Миопатия қаупінің жоғарылауы эритромицинді статиндермен үйлестіріп пайдаланғанда байқалады. Дәрілік заттардың өзара әрекеттесуін зерттеулер

амиодаронның немесе верапамилдің аторвастатинге әсерін зерттей отырып жүргізілген жоқ. Амиодарон мен верапамилдің СҮРЗА4 белсенділігін тежейтіні анықталған, сондықтан оларды аторвастатинмен бірге пайдалану оның әсерінің күшеюіне алып келуі мүмкін. Осылайша, аторвастатиннің ең төмен жоғарғы дозасын тағайындау қажет және препаратты орташа әсері бар СҮРЗА4 тежегіштерімен бір мезгілде қабылдаған кезде пациенттерге сәйкесінше клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. Тиісті клиникалық бақылаулар емдеу басталғаннан кейін немесе тежегіш дозасын түзеткеннен кейін ұсынылады.

СҮРЗА4 индукторлары

Аторвастатинді Р4503А цитохромы индукторларымен (мысалы, эфавирензбен, рифампицинмен, шайкураймен) бір мезгілде қабылдау аторвастатиннің плазмадағы концентрациясының ауыспалы төмендеуіне алып келуі мүмкін. Рифампициннің өзара әрекеттесуінің қосарлы механизміне (Р4503А цитохромының индукциясымен және препараттың бауырға сіңірілуінің ОАТР1В1 тасымалдаушысын тежеумен) байланысты аторвастатин мен рифампицинді бір мезгілде қабылдау ұсынылады, өйткені аторвастатинді рифампициннен кейін біраз уақыттан соң қабылдау аторвастатиннің плазмадағы концентрациясының айтарлықтай төмендеуін туғызады. Алайда аторвастатиннің гепатоциттердегі рифампицин концентрациясына әсері анықталмаған, сондықтан егер қатарлас қабылдамау мүмкін болмаса, пациенттердегі емдеудің тиімділігін мұқият қадағалау қажет.

Тасымалдағыш ақуыздардың тежегіштері

Тасымалдағыш ақуыздардың тежегіштері (мысалы, циклоспорин) аторвастатиннің жалпы әсерін күшейтуі мүмкін. Препараттың бауырға сіңірілу тасымалдағыштарын тежеудің гепатоциттердегі аторвастатин концентрациясына әсері белгісіз. Егер қатарлас қабылдау керек болса, дозасын азайту және емдеудің тиімділігіне клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады.

Гемфиброзил/ фиброй қышқылының туындылары

Фибраттармен монотерапия кейде рабдомиолизді қоса, бұлшықет жүйесі тарапынан қиындықтарды туғызады. Бұл қауіп фиброй қышқылы мен аторвастатинді қатарлас қабылдаған кезде артуы мүмкін.

Егер қатарлас қабылдау аса қажет болса, емдік мақсатқа жету үшін аторвастатиннің ең аз дозаларын тағайындау және пациенттерді тиісінше қадағалауды жүзеге асыру қажет.

Эзетимиб

Эзетимибпен монотерапия, рабдомиолизді қоса, бұлшықет жүйесі тарапынан қиындықтар туғызады. Сондықтан бұл қауіп эзетимиб пен аторвастатинді қатарлас қабылдағанда арта түседі. Мұндай пациенттерге сәйкесінше клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады.

Колестипол

Аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің плазмадағы концентрациясы колестипол және аторвастатинмен қатарлас емдеумен

салыстырғанда төмен (25%-ға жуық) болған. Аторвастатин және колестипол препараттарын бір мезгілде қабылдаған кездегі липидтер деңгейіне әсері, аталған препараттармен монотерапия кезіндегі деңгейімен салыстырғанда көбірек болды.

Фузидий қышқылы

Аторвастатин мен фузидий қышқылының өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізілген жоқ. Басқа статиндермен жағдайдағы сияқты, аторвастатинмен және фузидий қышқылымен қатарлас емдеуді тіркеуден кейінгі қадағалаулар барысында бұлшықет тарапынан қиындықтар, соның ішінде рабдомиолиз байқалған. Бұл өзара әрекеттесуінің механизмі белгісіз. Пациенттерге мұқият қадағалау жүргізу керек және кей жағдайларда аторвастатиді тағайындауды уақытша тоқтата тұрған дұрыс.

Колхицин

Аторвастатин мен колхициннің өзара әрекеттесулерін зерттеудің жүргізілмегеніне қарамастан, аторвастатинмен және колхицинмен қатарлас емдеу кезіндегі миопатия жағдайлары хабарланды, және сондықтан да, аторвастатинді колхицинмен бірге тағайындағанда сақтық таныту керек.

Аторвастатиннің бірге пайдаланылатын дәрілік заттарға әсері

Дигоксин

Дигоксиннің көп реттік дозаларын және 10 мг аторвастатинді бірге қолданғанда дигоксиннің тепе-теңдік концентрациялары болар-болмас артқан. Дигоксинді қабылдап жүрген пациенттер дәрігердің қадағалауында болуы тиіс.

Пероральді контрацептивтер

Аторвастатин мен пероральді контрацептивтерді бірге пайдалану плазмадағы норэтиндрон мен этинилэстрадиол концентрацияларының жоғарылауын туғызады.

Варфарин

Аторвастатиннің варфаринмен клиникалық маңызды өзара әрекеттесу белгілері анықталған жоқ.

Антикоагулянттармен клиникалық маңызды өзара әрекеттесулерінің өте сирек жағдайлары туралы хабарланды. Аторвастатинмен емдеуді бастар алдында және ары қарай емдеудің басында кумариндік антикоагулянттарды қабылдап жүрген пациенттерде протромбиндік уақытты анықтау ұсынылады.

Боцепревир

Бастапқы дозасын төмендету және аторвастатин мен боцепревирді бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттердің клиникалық мониторингін жүзеге асыру ұсынылады. Аторвастатиннің күнделікті дозасы боцепревирмен қатарлас емдеу кезінде 20 мг аспауы тиіс.

Педиатрияда қолданылуы

Дәрілермен өзара әрекеттесуін зерттеулер тек ересектердің қатысуымен жүргізілді. Балаларда ДЗ өзара әрекеттесу дәрежесі белгісіз. Жоғарыда

ересектерге арналған өзара әрекеттесулер көрсеткіштері көрсетілген, сондықтан балаларды емдеуде «Айрықша нұсқауларға» көңіл бөлу қажет.

Айрықша нұсқаулар

Бауырға әсері

Емдеу басталғанға дейін және ол аяқталғаннан кейін жүйелі түрде бауыр функциясына зерттеулер жүргізілуі тиіс. Сонымен қатар бауыр функциясын зерттеулер, бауырдың зақымдануын көрсететін қандай-да бір белгілері немесе симптомдары бар пациенттерде жүргізілуі тиіс. "Бауыр" трансаминазаларының мөлшері жоғарылаған жағдайда, олардың деңгейін қалып шегіне жеткенше бақылауда ұстау керек. Егер трансаминазалар деңгейінің қалып шегінен 3 еседен артық жоғарылауы сақталса, дозасын азайту немесе қабылдауды толығымен тоқтату ұсынылады.

Торвакардты алкоголь ішімдіктерін шамадан тыс мөлшерде қолданатын және/немесе сыртартқысында бауыр аурулары бар пациенттерге қолданғанда сақ болған жөн.

Бұрын геморрагиялық инсульт немесе транзиторлық ишемиялық шабуылды бастан өткерген пациенттер.

Геморрагиялық инсульт немесе мидың лакунарлық инфарктісін бастан өткерген пациенттер үшін, 80 мг аторвастатиннің қауіптері мен артықшылықтарының теңгерімі белгісіз болып қалып отыр. Мұндай пациенттерде емдеуді бастағанға дейін геморрагиялық инсульттің әлеуетті қаупін мұқият қарастыру керек.

Қаңқа бұлшықеттеріне әсері

Торвакард, басқа ГМГ-КоА - редуктаза тежегіштері сияқты, сирек жағдайларда қаңқа бұлшықеттеріне ықпал етіп және миалгияны, миозитті және миопатияны тудыра алады, олар креатининфосфокиназа деңгейінің айқын (жоғарғы қалып шегінен (ЖҚШ) 10 есе жоғары) жоғарылауымен сипатталатын, өмірге қауіп төндіретін ауру - рабдомиолизге, миоглобинемияларға және миоглобинурияларға дейін өршуі мүмкін, бұл бүйрек жеткіліксіздігінің пайда болуына әкеп соғуы мүмкін.

Торвакардты рабдомиолиздің дамуына бейім факторлары бар пациенттерге тағайындағанда сақ болған жөн. Статиндермен емдеуді бастамас бұрын келесі жағдайларда креатинфосфокиназа (КФК) деңгейін өлшеген жөн:

- бүйрек жеткіліксіздігі
- гипотиреоз
- жеке өзінің немесе отбасылық сыртартқысында тұқым қуалайтын бұлшықет бұзылыстары бар болса
- сыртартқысында бұлшықеттің статиннен немесе фибраттан болған уыттану жағдайлары бар болса
- бауыр ауруы сыртартқыда бар болса және/немесе алкоголь ішімдіктері елеулі мөлшерде қабылданған болса
- егде жастағы пациенттерде (70 жастан асқан); осы өлшемнің қажеттілігін, рабдомиолиздің дамуының басқа да бейім факторларының бар екендігін ескере отырып, қарастырған жөн.

- қан плазмасындағы қандай-да бір заттардың деңгейі жоғарылауы мүмкін жағдайларда, мысалы, дәрілік заттардың өзара әрекеттесуі кезінде, сондай-ақ, тұқым қуалайтын аурулары бар адамдарды қоса, пациенттердің ерекше топтарында.

Мұндай жағдайларда емдеу қаупін ықтимал пайдасына қатысты қарастырған жөн және клиникалық бақылау жүргізу керек. Егер КФК деңгейі едәуір жоғары (жоғарғы қалып шегінен 5 есе жоғары) болса, емді бастамаған жөн.

Креатинкиназа деңгейін өлшеу

Қарқынды дене жүктемесінен кейін немесе КФК деңгейінің артуының баламалы себептері бар болса, креатинфосфокиназа (КФК) деңгейін өлшемеген жөн, өйткені бұл мәндердің интерпретациясын қиындатады. Егер КФК деңгейі бастапқы деңгейден едәуір (жоғарғы қалып шегінен 5 есе жоғары) жоғарыласа, нәтижесін растау үшін, зерттеуді 5 – 7 күн өткеннен кейін қайталаған жөн.

Пациенттерге арналған ақпарат

Пациенттерге бұлшықет ауруының, құрысулар немесе әлсіздіктің туындағаны туралы, әсіресе, егер олар дімкәстанумен немесе қызбамен қатар жүрсе, дереу хабарлау қажеттігі туралы ескерту керек. Егер бұл симптомдар Торвакардпен емдеу кезінде туындаса, онда КФК деңгейлерін өлшеу керек. Егер КФК анықталған деңгейлері айтарлықтай жоғары (жоғарғы қалып шегінен 5 еседен артық), бұлшықет симптомдары тым айқын болса және күнделікті жайсыздық туғызса, емдеуді тоқтату туралы мәселені қарастыру керек.

Егер симптомдар өтпелі болса, және КФК деңгейлері қайта қалпына келсе, Торвакардты қайта қолдану немесе баламалы статинді ең төменгі дозаларда және мұқият мониторинг жүргізе отырып қолдану мәселесін қарастыру керек.

Егер КК деңгейінің клиникалық маңызды жоғарылауы (жоғарғы қалып шегінен ЖҚШ есе жоғары) анықталса, немесе егер рабдомиолиз диагнозы қойылса немесе осы ауруға күдік болса, аторвастатинді қабылдау тоқтатылуы тиіс.

Басқа дәрілік заттармен қатарлас емдеу

Рабдомиолиз қаупі аторвастатинді қан плазмасындағы аторвастатин концентрациясын арттыруы мүмкін кейбір дәрілік заттармен, мысалы, СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен немесе тасымалдағыш ақуыздармен (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делабирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол және АИТВ-протеазасы тежегіштері, соның ішінде ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, саквинавир, фосампренавир және т.б. сияқты) бір мезгілде қабылдаған кезде артады. Бұдан өзге, гемфиброзил мен фиброй қышқылының басқа туындыларын, боцепревирді, эритромицинді, ниацин мен эзетимибті, телапревирді немесе типранавир/ритонавир біріктірілімін бір мезгілде пайдаланғанда миопатия қаупі артуы мүмкін. Аталған

препараттардың орнына мүмкіндігінше баламалы (өзара әрекеттеспейтін) дәрілік заттарды тағайындау мүмкіндігін қарастыру керек.

Аса сирек жағдайларда статиндермен емдеу кезінде немесе емдеуден кейін *иммунитет түрткі болған некроздаушы миопатия* (ИТНМ) туралы хабарланды. ИТНМ клиникалық тұрғыдан проксимальді бұлшықеттердің тұрақты әлсіздігімен және статиндермен емдеудің тоқтатылғанына қарамастан, ұзаққа созылатын сипаттағы қан сарысуындағы креатинкиназа белсенділігінің жоғарылауымен сипатталады.

Егер аталған препараттарды аторвастатинмен бірге қабылдау қажет болса, қатарлас емнің пайдасы мен қауіптерін мұқият зерттеу керек. Егер пациенттер аторвастатиннің плазмадағы концентрациясын арттыратын дәрілік заттарды қабылдап жүрсе, аторвастатиннің ең төменгі жоғары дозасын тағайындау ұсынылады. СҮРЗА4 күшті тежегіштерін қолданған жағдайда аторвастатиннің төменірек бастапқы дозасын тағайындау қажет, сондай-ақ аталған пациенттерге сәйкесінше клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады.

Аторвастатин мен фузидий қышқылын бір мезгілде пайдалану ұсынылмайды, сондықтан да фузидий қышқылымен емдеу кезінде аторвастатинмен емдеуді уақытша тоқтата тұруға болады.

Педиатрияда қолданылуы

Препараттың қауіпсіздігі мен оның балалардың дамуына әсері анықталмаған.

Өкпенің интерстициальді ауруы

Кейбір статиндерді қабылдаған кезде, әсіресе төмендегі жағдайларда ұзақ уақыт емдегенде, өкпенің интерстициальді аурулары жөнінде мәлімдемелер болды. Мынадай симптомдар байқалды: еңтігу, құрғақ жөтел және жалпы денсаулық жағдайының нашарлауы (шаршау, салмақ жоғалту және қызба жағдайы) жатуы мүмкін. Пациентте өкпенің интерстициальді ауруы пайда болғанына күдіктенген жағдайда, статиндермен емдеуді тоқтату қажет.

Қант диабеті

Кейбір мәліметтер статиндердің препараттар класы ретінде қандағы глюкоза деңгейін арттыратындығын көрсетеді, ал диабеттің даму қаупі жоғары кейбір пациенттерде гипергликемия, диабеттің формальді емін тағайындау талапқа сай болатындай дәрежеге дейін жетуі мүмкін. Алайда бұл қауіп қантамыр ауруларының даму қаупінің статиндердің көмегімен төмендетілуімен қайтарылады және сәйкесінше, статиндермен емдеуді тоқтатуға себеп болмауы тиіс. Қауіп тобына жатқызылатын пациенттерге мониторинг (ашқарындағы глюкоза деңгейі 5,6-6,9 ммоль/л, ДСИ > 30 кг/м, триглицеридтер деңгейі жоғары, гипертониясы бар), ұлттық ұсынымдарға сәйкес клиникалық та, биохимиялық та бақылау әдістерімен жүргізілуі тиіс.

Грейпфрут шырыны

Аторвастатинді қолдану аясында грейпфрут шырынын көп мөлшерде ішу ұсынылмайды.

Қосымша заттар

Торвакардтың құрамында лактоза моногидраты бар. Сирек тұқым қуалайтын галактозаны көтере алмаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттер бұл препаратты қабылдамауы тиіс.

Жүктілік

Торвакард жүктілік кезінде қарсы көрсетілімді. Бала көтере алатын жастағы әйелдер Торвакардпен емдеу кезінде ұрықтануға қарсы тиісті шараларды қолдануы тиіс. Жүкті әйелдердің қатысуымен аторвастатинге ешқандай бақыланатын клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерінің құрсақішілік әсерінен кейінгі туа біткен аномалиялар туралы хабарламалар саны аз. Жануарларға жүргізілген зерттеулер, препараттың ұрпақ өрбіту функциясына уытты әсер ететіндігін көрсетеді.

Анасының аторвастатинмен емделуі ұрықта холестерин биосинтезінің ізашары болып табылатын мевалонат концентрациясын азайтуы мүмкін. Атеросклероз созылмалы үдеріс болып табылатындықтан, жүктілік кезінде гипополидемиялық емді тоқтатудың бастапқы гиперхолестеринемиямен байланысты ұзақмерзімді қауіптерге аздаған әсері болады. Сондықтан жүкті әйелдер, жүктілікті жопарлап жүрген немесе жүкті болып қалғанына күдігі бар әйелдер Торвакардты қабылдамағаны дұрыс. Жүктілік кезінде немесе әйелді жүкті емес екендігі нақты анықталғанша, Торвакардпен емдеуді тоқтату қажет.

Лактация кезеңі

Аторвастатиннің адам сүтімен шығарылатын-шығарылмайтындығы туралы деректер жоқ. Егеуқұйрықтарда аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің плазмадағы концентрациясы олардың сүттегі концентрациясына ұқсас. Күрделі жағымсыз әсерлер туындауы мүмкін болғандықтан, Торвакардты қабылдап жүрген әйелдер бала емізбеуі тиіс. Аторвастатин бала емізу кезінде қарсы көрсетілімді.

Дәрілік заттың көлікті немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Препараттың жағымсыз әсерлерін ескере отырып, автокөлікті және басқа да қауіпті механизмдерді басқарған кезде сақ болған жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары: жағымсыз әсерлері күшеюі мүмкін.

Емі: арнайы у қайтарғысы жоқ. Егер Торвакардтың артық дозалануы орын алса, пациентті емдеу симптоматикалық болуы тиіс, сондай-ақ бауырдың функционалдық тестілерін жүргізу және сарысудағы КФК деңгейін бақылаған жөн. Аторвастатин қан плазмасы ақуыздарымен байланысатын болғандықтан, гемодиализ тиімсіз.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Қабықпен қапталған 10 мг, 20 мг, 40 мг таблеткалар.

АІ/АІ жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 10 таблеткадан. 3 немесе 9 пішінді ұяшықты қаптама медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Құрғақ жерде 25°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Санека Фармасьютикалс а.с., Словак Республикасы

Тіркеу куәлігінің иесі

Зентива к.с. Чех Республикасы

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Санofi-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі, 187Б

телефон: 8-(727)-244-50-96

факс: 8-(727)-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com