

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торвакард®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Торвакард®

Международное непатентованное наименование: аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой 10 мг содержит:

активное вещество: аторвастатин - 10,000 мг (в виде аторвастатина кальция 10,340 мг);

вспомогательные вещества:

ядро: магния оксид - 14,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 70,00 мг; лактозы моногидрат - 26,300 мг; кроскармеллоза натрия - 4,500 мг; гипролоза низкозамещенная - 14,000 мг; кремния диоксид коллоидный - 0,500 мг; магния стеарат – 0,700 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 - 3,500 мг, макрогол 6000 - 0,600 мг, титана диоксид - 0,350 мг, тальк - 0,050 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой 20 мг содержит:

активное вещество: аторвастатин - 20,000 мг (в виде аторвастатина кальция 20,680 мг);

вспомогательные вещества:

ядро: магния оксид - 28,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 140,000 мг; лактозы моногидрат - 52,600 мг; кроскармеллоза натрия - 9,000 мг; гипролоза низкозамещенная - 28,000 мг; кремния диоксид коллоидный - 1,000 мг; магния стеарат – 1,400 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 - 7,000 мг, макрогол 6000 - 1,200 мг, титана диоксид - 0,700 мг, тальк - 0,100 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой 40 мг содержит:

активное вещество: аторвастатин - 40,000 мг (в виде аторвастатина кальция 41,360 мг);

вспомогательные вещества:

ядро: магнезия оксид - 56,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 280,000 мг; лактозы моногидрат - 105,200 мг; кроскармеллоза натрия - 18,000 мг; гипролоза низкозамещенная - 56,000 мг; кремния диоксид коллоидный - 2,000 мг; магнезия стеарат - 2,800 мг;
пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 - 14,000 мг, макрогол 6000 - 2,400 мг, титана диоксид - 1,400 мг, тальк - 0,200 мг.

ОПИСАНИЕ

От белого до почти белого цвета овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гиполипидемическое средство-ГМГ-КоА редуктазы ингибитор

Код АТХ: C10AA05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин. Синтетическое гиполипидемическое средство.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Аторвастатин снижает концентрацию ХС и ХС-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез ХС в печени и увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ХС-ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование ХС-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает концентрацию

ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин в дозах от 10 мг до 80 мг снижает концентрацию ХС на 30-46 %, ХС-ЛПНП - на 41-61 %, апо-В - на 34-50 % и ТГ - на 14-33 %. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛППП).

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1-8,7 % и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29-44 % и 37-55 %, соответственно.

Аторвастатин в дозе 80 мг статистически значимо снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16 % после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26 % (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет).

Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторвастатина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Аторвастатин в дозе 10 мг в сутки снижает риск фатального и нефатального инфаркта миокарда в сравнении с плацебо у пациентов с артериальной гипертензией и тремя и более факторами риска.

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает риск развития следующих осложнений: коронарные осложнения (ишемическая болезнь сердца (ИБС) с летальным исходом и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)), общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации, общие сердечно-сосудистые осложнения, инсульт (фатальный и нефатальный).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает риск развития следующих сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП: основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарных артерий, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляризации, инсульт), ИМ (фатальный и нефатальный, безболевая ишемия миокарда), инсульт (фатальный и нефатальный).

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг в сутки приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 18 месяцев терапии.

Повторный инсульт

Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе на 16 % по сравнению с плацебо. При этом значительно снижается риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечается у всех групп пациентов, кроме той, куда вошли пациенты с первичным или повторным геморрагическим инсультом.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает развитие следующих осложнений (по данным исследования TNT -лечение до достижения новых целевых концентраций липидов): сердечно-сосудистые осложнения (ИБС с летальным

исходом и нефатальный ИМ), ИМ нефатальный, не связанный с процедурой, инсульт (фатальный и нефатальный), госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, шунтирование коронарных артерий или другие процедуры реваскуляризации, документированная стенокардия.

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови составляет 1-2 часа. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95 – 99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность - около 12 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или «первичным прохождением» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 % и 9 %, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), однако снижение ХС -ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC) примерно на 30 %, чем после приема в утреннее время, снижение концентрации ХС -ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов β -окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент СУР3А4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном

приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента СУР3А4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом СУР3А4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента СУР3А4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечнo-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 ч, при этом полупериод ингибирующего действия в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет около 20–30 часов, что объясняется действием активных метаболитов. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови выше у здоровых пожилых людей, чем у молодых взрослых. Различий в эффективности и безопасности препарата, или достижении целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено.

Применение у детей

В открытом 8-недельном исследовании дети с 1-й стадией полового развития по Таннеру (N=15) и стадией ≥ 2 по Таннеру (N=24) (в возрасте 6-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией ХС-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали жевательные таблетки аторвастатина 5 мг или 10 мг или покрытые пленочной оболочкой таблетки аторвастатина 10 мг или 20 мг один раз в сутки соответственно. Масса тела была единственным значимым параметром в модели популяционной фармакокинетики аторвастатина. Клиренс аторвастатина при приеме внутрь у детей был сходным с таковым у взрослых при аллометрическом масштабировании массы тела. Последовательное снижение концентраций ХС-ЛПНП и общего ХС наблюдалось в диапазоне экспозиций аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина.

Пол

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови у женщин и мужчин различаются (у женщин C_{\max} примерно на 20% выше, а AUC примерно на 10% ниже по сравнению с мужчинами). Эти различия не были клинически значимыми и не приводили к клинически значимым различиям во влиянии на концентрации липидов у мужчин и женщин.

Нарушение функции почек

Заболевания почек не влияют на концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови или их эффекты в отношении липидов.

Нарушение функции печени

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови заметно увеличивалась (примерно 16-кратное увеличение C_{\max} и 11-кратное увеличение AUC) у пациентов с хроническим алкогольным поражением печени (класс В по Чайлд-Пью).

Генетический полиморфизм

Захват гепатоцитами всех ингибиторов ГМГ – КоА - редуктазы, в том числе аторвастатина, происходит с участием белка-транспортера OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом SLCO1B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышенному риску рабдомиолиза. У лиц с полиморфизмом гена, кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), наблюдается повышение экспозиции аторвастатина (AUC) в 2,4 раза по сравнению с лицами без этого варианта генотипа (с.521TT). У таких пациентов также возможно генетически обусловленное нарушение захвата аторвастатина гепатоцитами. Возможное влияние на эффективность неизвестно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Гиперхолестеринемия:

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенной концентрации ХС, ХС-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемия (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (тип Па и тип Пб по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен;
- для снижения повышенного общего ХС и ХС-ЛПНП у взрослых с

гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП - аферез) или если такие методы лечения недоступны.

2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в процедуре реваскуляризации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных компонентов препарата.
- Активные заболевания печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза.
- Наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы моногидрата).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Применение у женщин репродуктивного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции.
- Применение с фузидовой кислотой.
- Возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением первичной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет).

С осторожностью при злоупотреблении алкоголем; заболеваниях печени в анамнезе; нарушении функции почек; гипотиреозе; тяжелых острых инфекциях (сепсис); обширных хирургических вмешательствах и травмах; наследственных мышечных нарушениях в анамнезе или в семейном анамнезе; у пациентов старше 70 лет; наличии в анамнезе миотоксичности при назначении статинов или фибратов; у пациентов недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ишемической болезни сердца

(ИБС) (см. раздел «Особые указания»); сахарном диабете; при ситуациях, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Препарат Торвакард® противопоказан при беременности.

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Применение препарата Торвакард® противопоказано у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции.

Безопасность применения аторвастатина у беременных женщин не установлена. Контролируемых клинических исследований с участием беременных не проводилось. Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях развития плода после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования, проведенные на животных, показали отсутствие токсического воздействия аторвастатина на репродуктивную функцию.

Лечение матерей препаратом Торвакард® может уменьшить образование мевалоната в клетках печени плода, который является предшественником холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращение применения гиполипидемических лекарственных средств во время беременности должно оказывать незначительное влияние на отдаленный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

По этим причинам, препарат Торвакард® не следует применять женщинам, которые планируют беременность и у которых не исключена беременность. Лечение препаратом Торвакард® следует приостановить на период беременности или до тех пор, пока не будет установлено, что женщина не беременна.

Препарат Торвакард® противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, секреторируются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко. У крыс концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка женщины, принимающие препарат Торвакард®, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

В исследованиях, проведенных на животных, аторвастатин не оказал влияния на фертильность особей мужского или женского пола.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Перед назначением препарата Торвакард® пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать в течение всего периода терапии.

Препарат принимать внутрь в любое время дня, независимо от времени приема пищи.

Начальная доза составляет в среднем 10 мг 1 раз в сутки. Доза варьирует от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Дозу подбирают с учетом исходных концентраций ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Торвакард® необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрации липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу. Максимальная суточная доза - 80 мг 1 раз в сутки.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Торвакард® составляет 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации ХС-ЛПНП на 18-45 %).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем либо доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки, либо возможно сочетание секвестрантов желчных кислот с приемом аторвастатина в дозе 40 мг в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы препарата Торвакард® с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям.

Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта. Опыт применения дозы более 20 мг (соответствует дозе 0,5 мг/кг) ограничен.

Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше.

Пациенты с нарушением функции печени

При недостаточности функции печени дозу препарата Торвакард® необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Торвакард® у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, теллапревиром или комбинацией типранавир/ритонавир доза препарата Торвакард® не должна превышать 10 мг/сут (см. раздел «Особые указания»).

Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ, ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции разделены по системно-органным классам в соответствии с Медицинским словарем по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота побочных реакций,

приведенных ниже, определялась соответственно классификации Всемирной Организации Здравоохранения:

очень часто – более 1/10,

часто – от более 1/100 до менее 1/10,

нечасто – от более 1/1000 до менее 1/100,

редко – от более 1/10000 до менее 1/1000,

очень редко – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения,

частота неизвестна - определить частоту побочных реакций по имеющимся данным не представляется возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции; очень редко – анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипергликемия; нечасто – гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия; частота неизвестна - сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Нарушения со стороны психики: нечасто – нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения; частота неизвестна - депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, гипестезия, извращение вкуса, амнезия; редко – периферическая нейропатия; частота неизвестна - потеря или снижение памяти.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – снижение четкости зрения; редко – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах; очень редко – потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – боль в области глотки и трахеи, носовое кровотечение; частота неизвестна - единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении).

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея; нечасто – рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гепатит; редко – холестаза; очень редко – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция; редко – ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость суставов, боли в спине; нечасто – боль в шее, мышечная слабость; редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия); частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (аутоиммунная миопатия).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – импотенция; очень редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК); нечасто – лейкоцитурия; частота неизвестна – повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1).

Дети

Клиническая база данных по безопасности включает данные по безопасности у 249 педиатрических пациентов, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были в возрасте < 6 лет, 14 пациентов были в возрасте от 6 до 9 лет, и 228 пациентов были в возрасте от 10 до 17 лет.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

На основании доступных данных предполагается, что частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей сходны с данными показателями у взрослых. В настоящее время имеются ограниченные данные по безопасности долгосрочного применения аторвастатина у детей.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфическое лечение при передозировке препаратом Торвакард® отсутствует. В случае передозировки лечение пациента должно быть симптоматическим, по мере необходимости следует проводить поддерживающую терапию. Необходимо контролировать показатели активности «печеночных» трансаминаз и КФК. Гемодиализ неэффективен (аторвастатин на 98% связывается с белками плазмы крови). Специфического антидота нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние лекарственных препаратов на аторвастатин при одновременном применении

Аторвастатин метаболизируется под действием изофермента СУР3А4 цитохрома Р450 и является субстратом для транспортных белков, например, транспортера «печеночного» захвата ОАТР1В1. Одновременное применение лекарственных средств, которые являются ингибиторами изофермента СУР3А4 или транспортных белков, может привести к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенному риску миопатии. Риск также может увеличиться при одновременном применении аторвастатина с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать миопатию, такими как производные фиброевой кислоты и эзетимиб.

Ингибиторы изофермента СУР3А4

Было показано, что мощные ингибиторы изофермента СУР3А4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. По возможности следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения этих лекарственных препаратов и аторвастатина, рекомендуется применять более низкие начальные и максимальные дозы аторвастатина. При применении суточной дозы препарата Торвакард® 40 мг и более рекомендуется проводить тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Умеренные ингибиторы изофермента СУР3А4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Повышенный риск миопатии наблюдается при применении эритромицина в сочетании с

ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Исследования по взаимодействию препаратов, оценивающие влияние амиодарона или верапамила на аторвастатин, не были проведены. Оба препарата, и амиодарон, и верапамил, как известно, ингибируют активность изофермента CYP3A4, и совместное применение с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Таким образом, следует назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина и проводить надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Рекомендуется проводить тщательное клиническое наблюдение после начала терапии или в период подбора дозы ингибитора.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых под воздействием изофермента CYP3A4. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводит к снижению AUC на 20,4 % для активного ортогидрокси-метаболита. Большие объемы грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) повышали AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активного аторвастатина и метаболитов. Не рекомендуется сочетанное применение больших объемов грейпфрутового сока и препарата Торвакард[®].

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (например, эфавирензом, рифампицином, Зверобоем продырявленным) может привести к различным снижениям концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойного механизма взаимодействия рифампицина (индукция изофермента CYP3A4 и ингибирование транспортера «печеночного» захвата OATP1B1) рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина сопровождался значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови. Пока нет данных о влиянии рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах, и если совместной терапии нельзя избежать, следует тщательно наблюдать за пациентом, контролируя эффективность препарата.

Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут увеличить системное воздействие аторвастатина. Эффект ингибирования белков-транспортёров «печеночного» захвата на концентрации аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если совместной терапии нельзя избежать, для достижения терапевтической цели следует снизить дозу аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты (фибраты)

Монотерапия фибратами иногда сопровождается возникновением нежелательных явлений со стороны скелетной мускулатуры, в том числе рабдомиолиза. Риск этих явлений может таким образом увеличиться при сочетанной терапии производными фиброевой кислоты и аторвастатином. Если совместной терапии нельзя избежать, следует применять наименьшие дозы аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Эзетимиб

Монотерапия эзетимибом сопровождается возникновением нежелательных явлений со стороны скелетной мускулатуры, в том числе рабдомиолиза. Риск этих явлений может таким образом увеличиться при сочетанной терапии эзетимибом и аторвастатином. Если совместной терапии нельзя избежать, следует применять наименьшие дозы аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Колестипол

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови были ниже (примерно на 25 %) при совместном применении колестипола и аторвастатина. Тем не менее, влияние на липиды было выражено больше при сочетанной терапии аторвастатином и колестиполом, чем при монотерапии каждым из препаратов.

Фузидовая кислота

Исследования по лекарственному взаимодействию аторвастатина и фузидовой кислоты не были проведены. Как и при применении с другими статинами, нежелательные явления со стороны скелетной мускулатуры, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы в период пострегистрационного применения аторвастатина совместно с фузидовой кислотой. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Если применение фузидовой кислоты признано необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода

применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Колхицин

Хотя исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, при одновременном применении аторвастатина с колхицином были зарегистрированы случаи миопатии, поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении аторвастатина с колхицином.

Влияние аторвастатина на сопутствующую терапию лекарственными средствами

Дигоксин

При многократном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг, равновесная концентрация дигоксина немного увеличивалась. Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под надлежащим врачебным контролем.

Пероральные контрацептивы

Одновременное применение аторвастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщин, получающих препарат Торвакард®.

Варфарин

В клиническом исследовании, проведенном у пациентов, получавших варфарин длительное время, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг в день и варфарина вызывало небольшое снижение протромбинового времени (примерно на 1,7 секунды) в течение первых 4-х дней лечения, которое вернулось к нормальной величине в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на очень редкие сообщения о случаях клинически значимых антикоагулянтных взаимодействий, следует определять протромбиновое время у пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда, прежде чем начать терапию и регулярно в

начале терапии аторвастатином, чтобы убедиться в отсутствии существенного изменения протромбинового времени. После того, как будет зафиксировано стабильное значение протромбинового времени, его можно контролировать через стандартные интервалы времени, рекомендуемые для пациентов, получающих антикоагулянты кумаринового ряда. При изменении дозы аторвастатина или его отмене, следует повторить такую же процедуру. Терапия аторвастатином не сопровождалась появлением кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

При одновременном применении аторвастатина и антацидных препаратов, содержащих магния- и алюминия гидроксиды, концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 35 %, однако степень уменьшения концентрации ХС-ЛПНП при этом не изменялась.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, фосампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Таблица 1: Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина при одновременном применении.

Одновременно применяемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC*	Клинические рекомендации
Типранавир 500 мг 2 раза в день/Ритонавир 200 мг 2 раза в день, 8 дней (14-21-е дни)	40 мг на день 1-й, 10 мг на день 20-й	↑ в 9,4 раз	В случаях, когда одновременное применение с аторвастатином необходимо, не превышайте суточную дозу аторвастатина более 10 мг.

Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, однократная доза	↑ в 7,9 раза	Рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов
Циклоспорин 5,2 мг/кг/день, стабильная доза	10 мг 1 раз в день в течение 28 дней	↑ в 8,7 раз	
Лопинавир 400 мг 2 раза в день/ Ритонавир 100 мг 2 раза в день, 14 дней	20 мг 1 раз в день в течение 4-х дней	↑ в 5,9 раз	В случаях, когда одновременное применение с аторвастатином необходимо, рекомендуется применение наименьших поддерживающих доз аторвастатина. При дозе аторвастатина выше 20 мг в сутки рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в день, 9 дней	80 мг 1 раз в день в течение 8 дней	↑ в 4,4 раза	
Саквинавир 400 мг 2 раза в день/ Ритонавир (300 мг 2 раза в день на дни 5-7, увеличение до 400 мг 2 раза в день на день 8й), дни 5-18 через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз в день в течение 4-х дней	↑ в 3,9 раз	В случаях, когда сочетанное применение с аторвастатином необходимо, рекомендуется применение наименьших поддерживающих доз аторвастатина.
Дарунавир 300 мг 2 раза в день/ Ритонавир 100 мг 2 раза в день, 9 дней	10 мг 1 раз в день 4 дня	↑ в 3,3 раза	При дозе аторвастатина выше 40 мг в сутки рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов.
Итраконазол 200 мг 1 раз в день, 4 дня	40 мг однократно	↑ в 3,3 раза	
Фосампренавир 700 мг 2 раза в день/ Ритонавир 100 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день 4 дня	↑ в 2,5 раза	
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день 4 дня	↑ в 2,3 раза	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день 28 дней	↑ в 1,7 раз***	Особые рекомендации отсутствуют
Грейпфрутовый сок 240 мл 1 раз в день**	40 мг однократно	↑ на 37%	Не рекомендуется сочетанное применение больших количеств

			грейпфрутового сока и аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг 1 раз в день, 28 дней	40 мг однократно	↑ на 51%	После начала лечения или после коррекции дозы дилтиазема рекомендуется проведение соответствующего клинического мониторинга этих пациентов.
Эритромицин 500 мг 4 раза в день, 7 дней	10 мг однократно	↑ на 33%^	Рекомендуется применение наименьшей максимальной дозы и проведение клинического мониторинга этих пациентов.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг однократно	↑ на 18%	Особые рекомендации отсутствуют
Циметидин 300 мг 4 раза в день, 2 недели	10 мг 1 раз в день 4 недели	□↓ менее чем на 1%^	Особые рекомендации отсутствуют
Суспензии антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксиды, 30 мл 4 раза в день, 2 недели	10 мг 1 раз в день, 4 недели	↓ на 35%^	Особые рекомендации отсутствуют
Эфавиренз 600 мг 1 раз в день, 14 дней	10 мг 3 дня	↓ на 41%	Особые рекомендации отсутствуют
Рифампицин 600 мг 1 раз в день, 7 дней (одновременный прием)	40 мг однократно	↑ на 30%	Если нельзя избежать сочетанной терапии, рекомендуется одновременный прием аторвастатина с рифампицином под клиническим мониторингом.
Рифампицин 600 мг 1 раз в день, 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	↓ на 80%	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в день, 7 дней	40 мг однократно	↑ на 35%	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов.
Фенофибрат 160 мг 1 раз в день, 7 дней	40 мг однократно	↑ на 3%	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов.
Боцепревир 800 мг 3 раза в день, 7 дней	40 мг однократно	↑ в 2,3 раза	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг.

*Данные, приведенные в качестве кратного изменения, представляют собой простое отношение между одновременным применением и монотерапией аторвастатином (т.е. 1 раз = без изменений). Данные, приведенные как % изменение, отражают % разницу по отношению к монотерапии аторвастатином (т.е. 0% = отсутствие изменений).

**Содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и может повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых под воздействием изофермента CYP3A4. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводит к снижению AUC активного ортогидрокси-метаболита на 20,4%. Большие объемы грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) повышали AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активного аторвастатина и метаболитов.

***Общая эквивалентная активность аторвастатина .

Увеличение обозначается как «↑», снижение как «↓»

Таблица 2: Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных препаратов

Аторвастатин и схема лечения	Одновременно применяемый лекарственный препарат		
	Лекарственный препарат/ Доза (мг)	Изменение AUC*	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз в день, 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в день, 20 дней	↑ 15%	Пациенты, получающие дигоксин, нуждаются в соответствующем наблюдении.
40 мг 1 раз в день, 22 дней	Пероральный контрацептив 1 раз в день, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 28% ↑ 19%	Специальные рекомендации отсутствуют.
80 мг 1 раз в день, 15 дней	**Феназон, 600 мг 1 раз в день	↑ 3%	Специальные рекомендации отсутствуют.
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в день, / Ритонавир 200 мг 2 раза в день, 7 дней	Без изменений	Специальные рекомендации отсутствуют
10 мг 1 раз в день, 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в день, 14 дней	↓ 27%	Специальные рекомендации отсутствуют
10 мг 1 раз в день, 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в день / Ритонавир 100 мг 2	Без изменений	Специальные рекомендации

	раза в день, 14 дней		отсутствуют
--	----------------------	--	-------------

*Данные, приведенные в виде %-ного изменения, представляют собой %-ную разницу относительно монотерапии аторвастатином (т.е. 0% = без изменений).

**Совместное применение многократных доз аторвастатина и феназона привело к отсутствию влияния или к незначительному влиянию на клиренс феназона.

Увеличение обозначается как «↑», снижение как «↓»

Дети

Исследования по лекарственному взаимодействию были проведены только у взрослых. Лечение первичной гиперхолестеринемии проводится у детей в возрасте 10 лет и старше. При применении препарата Торвакард® у детей следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, описанных выше для взрослых.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на печень

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может приводить к изменению биохимических показателей функции печени, которые следует контролировать перед началом терапии, через 6 и 12 недель после начала приема препарата Торвакард® и после каждого повышения дозы, а также периодически, например, каждые 6 месяцев. В течение терапии препаратом Торвакард® (обычно в первые три месяца) может наблюдаться повышение активности «печеночных» трансаминаз. Пациенты, у которых отмечается повышение активности «печеночных» трансаминаз, должны находиться под контролем врача до возвращения показателей в норму.

Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL)

При ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ИБС, перенесших недавно инсульт или ТИА, была выявлена более высокая частота возникновения геморрагического инсульта у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с плацебо. Повышенный риск был отмечен в начале исследования у пациентов, ранее перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт головного мозга. Соотношение риска и пользы при приеме аторвастатина в дозе 80 мг пациентами, перенесшими геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт головного мозга, не определено, и следует тщательно

оценить потенциальный риск геморрагического инсульта перед началом лечения препаратом Торвакард®.

Влияние на скелетную мускулатуру

Лечение препаратом Торвакард® в редких случаях может вызвать миалгию, миозит и миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза, состояния, потенциально опасного для жизни, характеризующегося значительным повышением активности КФК (> 10 раз по сравнению с верхней границей нормы), миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к острой почечной недостаточности. Препарат Торвакард® может вызвать повышение активности сывороточной КФК, что следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике загридинных болей. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Перед началом лечения

Препарат Торвакард® следует назначать с осторожностью пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Активность КФК следует измерять перед началом лечения статинами в следующих ситуациях:

- при почечной недостаточности;
- при гипотиреозе;
- при наличии личного или семейного анамнеза наследственных мышечных заболеваний;
- при наличии данных о предыдущем токсическом влиянии на скелетную мускулатуру, вызванном приемом статинов или фибратов;
- при заболевании печени и/или злоупотреблении алкоголем в анамнезе;
- у пациентов старше 70 лет такое измерение необходимо при наличии других предрасполагающих факторов рабдомиолиза;
- в ситуациях, когда может произойти увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови, например, при лекарственном взаимодействии и у особых групп населения, включая генетические субпопуляции.

В подобных ситуациях следует проводить оценку соотношения риска развития побочных реакций к возможной пользе лечения, кроме того, рекомендуется проводить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Если исходные показатели активности КФК значительно повышены (> 5 раз, по сравнению с верхней границей нормы), начинать лечение не следует.

В период лечения

- Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении болей, судорог или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.
- Если подобные симптомы возникают у пациентов в период лечения препаратом Торвакард[®], у них следует оценить активность КФК. При значительном повышении показателей (> 5 раз, по сравнению с верхней границей нормы), лечение препаратом Торвакард[®] следует прекратить.
- Если мышечные симптомы являются серьезными и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если показатели активности КФК превышают верхнюю границу нормы менее чем в 5 раз, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Торвакард[®].
- При разрешении симптомов и возвращении показателей КФК до нормальных значений может быть принято решение о назначении повторного курса аторвастатина или применения альтернативного статина в самой низкой дозе под тщательным наблюдением врача.
- Лечение аторвастатином следует прекратить при клинически значимом повышении активности КФК (> 10 раз, по сравнению с верхней границей нормы), либо при диагностировании рабдомиолиза, либо при подозрении на него.

Измерение активности креатинфосфокиназы

Определение активности КФК не следует проводить после физических нагрузок или при наличии любой вероятной альтернативной причины повышения ее показателей, так как это затрудняет интерпретацию результатов теста. Если исходные показатели активности КФК значительно повышены (> 5 раз, по сравнению с верхней границей нормы), следует провести повторный анализ через 5-7 дней, чтобы подтвердить результаты.

Сопутствующее лечение другими лекарственными препаратами

Риск рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина и некоторых лекарственных средств, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови, таких как мощные ингибиторы изофермента СУР3А4 или транспортных белков (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). Риск миопатии также может повыситься при одновременном применении гемфиброзила и других производных фиброевой

кислоты, боцепревира, эритромицина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), эзетимиба, телапревира или комбинации типранавир/ритонавир. При возможности вместо этих лекарственных средств следует применять альтернативные (невзаимодействующие с аторвастатином) препараты.

Отмечались очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. Клинически ИОНМ характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением показателей активности КФК, которое сохраняется несмотря на прекращение лечения статинами.

В случаях, когда необходимо одновременное применение этих лекарственных препаратов и аторвастатина, следует тщательно оценить потенциальную пользу и риск сопутствующей терапии. Когда пациенты получают лекарственные препараты, которые увеличивают концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется назначать препарат Торвакард[®] в более низкой максимальной дозе. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А4, рекомендуется применять минимальную начальную дозу препарата Торвакард[®] и установить клиническое наблюдение за состоянием этих пациентов.

Одновременное применение препарата Торвакард[®] и фузидовой кислоты не рекомендуется. Если применение фузидовой кислоты признано необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Применение у детей

Применение препарата Торвакард[®] у детей младше 10 лет противопоказано по причине отсутствия данных по безопасности.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно при длительной терапии, были зарегистрированы редкие случаи возникновения интерстициального

заболевания легких. Ее проявления могут включать в себя одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (повышенную утомляемость, снижение массы тела и лихорадку). При подозрении на интерстициальное заболевание легких терапию препаратом Торвакард® следует прекратить.

Сахарный диабет

Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы и концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1) в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако, снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6 - 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

Вспомогательные вещества

Препарат Торвакард® содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, прием препарата Торвакард® противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Данных о влиянии препарата Торвакард® на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг и 40 мг.

По 10 таблеток в блистере из Al/Al. По 3, 6 или 9 блистеров помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

Производитель

Санека Фармасьютикалс а.с., Словацкая Республика

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: +7 (495) 721-14-00

Факс: +7 (495) 721-14-11