

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торвакард, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Торвакард, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Торвакард, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин.

Торвакард, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10,000 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция – 10,340 мг).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 26,300 мг (см. разделы 4.3., 4.4.)

Торвакард, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20,000 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция – 20,680 мг).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 52,600 мг (см. разделы 4.3., 4.4.)

Торвакард, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,000 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция – 41,360 мг).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 105,200 мг (см. разделы 4.3., 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Торвакард, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Торвакард, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Торвакард, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Гиперхолестеринемия:

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенной концентрации общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) и триглицеридов (ТГ) у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (тип IIa и тип IIb 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.

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 ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в процедуре реваскуляризации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом лечения препаратом Торвакард следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания.

Перед назначением препарата Торвакард пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии.

Начальная доза составляет 10 мг 1 раз/сут. Доза варьирует от 10 до 80 мг 1 раз/сут.

Максимальная суточная доза – 80 мг 1 раз/сут.

Дозу подбирают с учетом исходных концентраций ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию.

В начале лечения и (или) во время повышения дозы препарата Торвакард необходимо каждые 2–4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Торвакард составляет 10 мг 1 раз/сут; 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/сут (снижение концентрации ХС-ЛПНП на 18–45 %).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг/сут. Может потребоваться повышение дозы препарата Торвакард с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям.

Особые группы пациентов

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.

Пожилые пациенты

Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Торвакард у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром или комбинацией типранавир/ритонавир доза препарата Торвакард не должна превышать 10 мг/сут (см. раздел 4.4.).

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию леретровирином совместно с циклоспорином.

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия, которые приводят к повышению системной концентрации аторвастатина в плазме крови, также были отмечены с другими ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (лопинавиром/ритонавиром, саквинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, фосампренавиром, фосампренавиром/ритонавиром и нелфинавиром), ингибиторами протеазы вируса гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицин, итраконазол и леретровир. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении перечисленных препаратов с аторвастатином. Рекомендуется провести соответствующую клиническую оценку и применять наименьшую эффективную дозу аторвастатина (см. разделы 4.4., 4.5.).

Дети

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

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз/сут. Доза может быть увеличена до 80 мг/сут в зависимости от клинического эффекта и переносимости.

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

Способ применения

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аторвастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Применение у женщин с репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные методы контрацепции.
- Одновременное применение с фузидовой кислотой.
- Наследственные заболевания такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы моногидрата).
- 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- злоупотребление алкоголем;
- заболевания печени в анамнезе;
- у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза (нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе, перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань, заболевание печени и (или) потребление алкоголя в значительных количествах в анамнезе, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови [например, взаимодействия с другими лекарственными средствами]).

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при приеме препарата Торвакард отмечалось умеренное (более чем в 3 раза превышающее ВГН) повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ). Стойкое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза превышающее ВГН) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших препарат Торвакард. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 % соответственно. Повышение активности печеночных трансаминаз обычно не

сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы, временной или полной отмене препарата Торвакард активность печеночных трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата Торвакард в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Торвакард или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности печеночных трансаминаз следует контролировать АЛТ и АСТ до их нормализации. Если наблюдается стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, превышающее ВГН более чем в 3 раза, рекомендуется снизить дозу или прекратить прием препарата Торвакард.

Препарат Торвакард следует применять с осторожностью у пациентов, которые употребляют значительные количества алкоголя и (или) имеют в анамнезе заболевания печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность печеночных трансаминаз неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Торвакард (см. раздел 4.4.).

Влияние на скелетную мускулатуру

У пациентов, принимающих препарат Торвакард, отмечалась миалгия. Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и (или) выраженным (более чем в 10 раз выше ВГН) повышением активности креатинфосфокиназы (КФК). Терапию препаратом Торвакард следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие.

Риск миопатии повышается при одновременном применении лекарственных средств, повышающих концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. разделы 4.5., 5.2.). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и (или) транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. При применении препарата Торвакард в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/вируса гепатита С, ингибиторами неструктурного белка вирусного гепатита С (NS5A/NS5B), летермовиром или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) врач должен тщательно оценить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение

первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел 4.2.).

Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

Очень редко во время или после терапии некоторыми статинами сообщалось о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии. Клинически иммуноопосредованная некротизирующая миопатия характеризуется стойкой слабостью проксимальных мышц и повышением активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение терапии статинами.

Рабдомиолиз

При применении препарата Торвакард, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Торвакард следует временно прекратить или полностью отменить.

До начала лечения

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

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные заболевания в личном или семейном анамнезе;
- токсическое поражение мышц при предыдущем приеме статинов или фибратов;
- заболевание печени и (или) употребление алкоголя в значительных количествах в анамнезе;

- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови, например при лекарственном взаимодействии и у особых групп пациентов, включая генетические субпопуляции.

В таких случаях 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 (более чем в 5 раз выше ВГН), 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, следует оценить активность КФК. При значительном повышении показателей (более чем в 5 раз выше ВГН) лечение препаратом Торвакард следует прекратить.

Если мышечные симптомы являются серьезными и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если показатели активности КФК превышают ВГН менее чем в 5 раз, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Торвакард.

При разрешении симптомов и нормализации показателей КФК 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 (более чем в 10 раз выше ВГН) повышении активности КФК, либо при диагностировании рабдомиолиза, либо при подозрении на него.

Контроль активности КФК

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 (более чем в 5 раз выше ВГН), следует провести повторный анализ через 5–7 дней, чтобы подтвердить результаты.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Риск рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении аторвастатина и некоторых лекарственных средств, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови, таких как мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 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/сут), эзетимиба, телапревира или комбинации типранавир/ритонавир. При возможности вместо этих лекарственных средств следует применять альтернативные (невзаимодействующие с аторвастатином) препараты.

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 снизить максимальную дозу препарата Торвакард. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, рекомендуется применять наименьшую начальную дозу препарата Торвакард и установить клиническое наблюдение за состоянием этих пациентов.

Фузидовая кислота

Одновременное применение препарата Торвакард и фузидовой кислоты не рекомендуется. Если применение фузидовой кислоты признано необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода лечения фузидовой кислотой. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда 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, боли или болезненной чувствительности мышц.

Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

При ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ИБС, перенесших

недавно инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), была выявлена более высокая частота возникновения геморрагического инсульта у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, 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/сут пациентами, перенесшими геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт головного мозга, не определено, и следует тщательно оценить потенциальный риск геморрагического инсульта перед началом лечения препаратом Торвакард.

Геморрагический инсульт

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или ТИА в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин в дозе 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатина против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск повторного геморрагического инсульта (7 в группе аторвастатина против 2 в группе плацебо). Однако у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204).

Интерстициальное заболевание легких

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

Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) как класс могут приводить к повышению концентрации глюкозы в крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиваться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натошак от 5,6 до

6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови.

Эндокринная функция

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликированного гемоглобина (HbA1) и концентрации глюкозы в крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)

При терапии препаратом Торвакард сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и проводить тщательное наблюдение за их состоянием. Необходимо прекратить терапию при первом появлении кожной сыпи, очагов поражения слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности кожи.

Миастения гравис

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие de novo или усугубляли ранее существовавшую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). Применение препарата Торвакард следует прекратить в случае возникновения или утяжеления симптомов миастении. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы.

Вспомогательные вещества

Препарат Торвакард содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, прием препарата Торвакард противопоказан.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние лекарственных препаратов на аторвастатин при одновременном применении

Аторвастатин метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 и является субстратом для транспортных белков, например транспортера печеночного захвата OATP1B1. Одновременное применение лекарственных средств, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A4 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 CYP3A4

Было показано, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. По возможности следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (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, следует рассмотреть возможность снижения начальных и максимальных доз аторвастатина и проводить тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (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 взаимодействия, направленные на оценку влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин, не проводились. Амиодарон и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и совместное применение с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует рассмотреть возможность снижения максимальной дозы 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. Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и, если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, следует вести тщательное наблюдение за их эффективностью.

Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут увеличить системное воздействие аторвастатина. Эффект ингибирования белков–транспортеров печеночного захвата на концентрации аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, рекомендуется снизить дозу и вести тщательное наблюдение за их эффективностью.

Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты (фибраты)

Монотерапия фибратами иногда сопровождается возникновением нежелательных реакций со стороны скелетной мускулатуры, в том числе рабдомиолиза. Риск развития этих явлений может увеличиваться при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, следует применять наименьшую эффективную дозу аторвастатина и вести надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Эзетимиб

Монотерапия эзетимибом сопровождается возникновением нежелательных реакций со стороны скелетной мускулатуры, в том числе рабдомиолиза. Риск развития этих явлений может увеличиваться при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, следует применять наименьшую эффективную дозу аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Колестипол

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови снижалась (коэффициент концентрации аторвастатина 0,74) при одновременном применении аторвастатина с колестиполом. Однако при одновременном применении аторвастатина с колестиполом гиполипидемический эффект был больше, чем при монотерапии любым из этих препаратов.

Фузидовая кислота

При одновременном применении статинов и препаратов фузидовой кислоты системного действия риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, повышается. Механизм такого взаимодействия (является ли оно фармакокинетическим, фармакодинамическим или смешанным) не установлен. У пациентов, получавших данную комбинацию, были зарегистрированы случаи развития рабдомиолиза, включая несколько смертельных исходов.

При необходимости применения препаратов фузидовой кислоты системного действия терапию аторвастатином следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой.

Колхицин

Несмотря на то, что исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, сообщалось о случаях развития миопатии при одновременном применении аторвастатина и колхицина. Следует соблюдать осторожность при назначении аторвастатина с колхицином.

Влияние аторвастатина на сопутствующую терапию лекарственными средствами

Дигоксин

При одновременном применении многократных доз 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 у пациентов, получавших в течение длительного времени терапию варфарином, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут и варфарина приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 секунды в течение первых 4 дней терапии, но затем в течение 15 дней терапии аторвастатином этот показатель возвращался к норме. Несмотря на то, что о случаях клинически значимого взаимодействия с антикоагулянтами сообщалось очень редко, до начала применения и достаточно часто в начале терапии аторвастатином у пациентов, применяющих кумариновые антикоагулянты, следует измерять протромбиновое время, чтобы убедиться в отсутствии значимого изменения показателя. После стабилизации протромбинового времени его можно отслеживать с интервалами, обычно рекомендуемыми для пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами. Процедуру следует повторить в случае изменения дозы аторвастатина или прекращения применения препарата. У пациентов, не применяющих антикоагулянты, терапия аторвастатином не сопровождалась кровотечением или изменениями протромбинового времени.

Антациды

При одновременном применении аторвастатина и антацидных препаратов, содержащих гидроксиды магния или алюминия, 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 atorvastatina.

Таблица 1. Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику atorvastatina при одновременном применении

Одновременно применяемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Отношение AUC*	Клинические рекомендации
Типранавир 500 мг 2 раза в сут/Ритонавир 200 мг 2 раза в сут, 8 дней (14-21-е дни)	40 мг в 1-й день, 10 мг в 20-й день	9,4	В случаях, если одновременное применение с аторвастатином необходимо, не следует превышать суточную дозу аторвастатина более 10 мг. Рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов
Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, однократная доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз в сут в течение 28 дней	8,7	
Лопинавир 400 мг 2 раза в сут/Ритонавир 100 мг 2 раза в сут, 14 дней	20 мг 1 раз в сут в течение 4-х дней	5,9	В случаях, если одновременное применение с аторвастатином необходимо, рекомендуется применение наименьших поддерживающих доз аторвастатина. При дозе аторвастатина более 20 мг/сут рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сут, 9 дней	80 мг 1 раз в сут в течение 8 дней	4,5	
Саквинавир 400 мг 2 раза в сут/Ритонавир (300 мг 2 раза в сут на дни 5-7, увеличение до 400 мг 2 раза в сут на день 8-й), дни 4-18 через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз в сут в течение 4-х дней	3,9	В случаях, если одновременное применение с аторвастатином необходимо, рекомендуется применение наименьших поддерживающих доз аторвастатина. При дозе аторвастатина более 40 мг/сут рекомендуется проведение клинического мониторинга состояния этих пациентов.
Дарунавир 300 мг 2 раза в сут/Ритонавир 100 мг 2 раза в сут, 9 дней	10 мг 1 раз в сут 4 дня	3,4	
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут, 4 дня	40 мг однократно	3,3	
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сут/Ритонавир 100 мг 2 раза в сут, 14 дней	10 мг 1 раз в сут 4 дня	2,5	
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сут, 14 дней	10 мг 1 раз в сут 4 дня	2,3	Особые рекомендации отсутствуют
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сут, 14 дней	10 мг 1 раз в сут 28 дней	1,74	
Грейпфрутовый сок 240 мл 1 раз в сут**	40 мг однократно	1,37	Не рекомендуется одновременное применение больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сут, 28 дней	40 мг однократно	1,51	После начала лечения или после коррекции дозы дилтиазема рекомендуется проведение соответствующего клинического мониторинга этих пациентов.
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут, 7 дней	10 мг однократно	1,33	Рекомендуется применение наименьшей максимальной дозы и проведение клинического мониторинга этих пациентов.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг однократно	1,18	Особые рекомендации отсутствуют
Циметидин 300 мг 4 раза в сут, 2 недели	10 мг 1 раз в сут 2 недели	1,00	Особые рекомендации отсутствуют
Колестипол 10 г 2 раза в сут, 28 недель	40 мг 1 раз в сут в течение 28 недель	0,74***	Особые рекомендации отсутствуют.
Суспензии антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксиды, 30 мл 4 раза в сут, 17 дней	10 мг 1 раз в сут, 15 дней	0,66	Особые рекомендации отсутствуют

Эфавиренз 600 мг 1 раз в сут, 14 дней	10 мг 3 дня	0,59	Особые рекомендации отсутствуют
Рифампицин 600 мг 1 раз в сут, 7 дней (одновременный прием)	40 мг однократно	1,12	Если нельзя избежать сочетанной терапии, рекомендуется одновременный прием аторвастатина с рифампицином под клиническим мониторингом.
Рифампицин 600 мг 1 раз в сут, 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	0,20	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут, 7 дней	40 мг однократно	1,35	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов.
Фенофибрат 160 мг 1 раз в сут, 7 дней	40 мг однократно	1,03	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов.
Боцепревир 800 мг 3 раза в сут, 7 дней	40 мг однократно	2,3	Рекомендуется применение наименьшей начальной дозы и клинический мониторинг этих пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг.

* Представляет отношение разных видов терапии (одновременное применение лекарственного препарата и аторвастатина в сравнении с монотерапией аторвастатином).

**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 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.

*** Отношение на основе одного образца, взятого через 8–16 ч после применения.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных препаратов

Аторвастатин и схема лечения	Одновременно применяемый лекарственный препарат		
	Лекарственный препарат/Доза (мг)	Отношение AUC*	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз в сут, 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сут, 20 дней	1,15	Пациенты, получающие дигоксин, нуждаются в соответствующем наблюдении.
40 мг 1 раз в сут, 22 дня	Пероральный контрацептив 1 раз в сут, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	1,28 1,19	Специальные рекомендации отсутствуют.
80 мг 1 раз в сут, 15 дней	**Феназон, 600 мг однократно	1,03	Специальные рекомендации отсутствуют.
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сут, / Ритонавир 200 мг 2 раза в сут, 7 дней	1,08	Специальные рекомендации отсутствуют
10 мг 1 раз в сут, 4 дня	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сут, 14 дней	0,73	Специальные рекомендации отсутствуют
10 мг 1 раз в сут, 4 дня	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сут / Ритонавир 100 мг 2 раза в сут, 14 дней	0,99	Специальные рекомендации отсутствуют

* Представляет отношение разных видов терапии (одновременное применение лекарственного препарата и аторвастатина в сравнении с монотерапией аторвастатином).

** При одновременном применении многократных доз аторвастатина и феназона наблюдалось незначительное влияние на клиренс феназона или поддающееся обнаружению влияние отсутствовало.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с репродуктивным потенциалом

Женщины с репродуктивным потенциалом во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Применение препарата Торвакард противопоказано у женщин с репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные методы контрацепции.

Беременность

Препарат Торвакард противопоказан при беременности.

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. В исследованиях на животных отмечено токсическое воздействие 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 назначать при беременности, женщинам, планирующим беременность, и при подозрении на беременность. При беременности или до тех пор, пока не будет установлено отсутствие беременности, лечение аторвастатином следует прекратить.

Период грудного вскармливания

Препарат Торвакард противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, секретируются 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: 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 метаболизма 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, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе).

Психические нарушения: нечасто – «кошмарные» сновидения, бессонница; частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; редко – периферическая нейропатия; частота неизвестна – потеря или ухудшение памяти, миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – возникновение «пелены» перед глазами; редко – нарушение зрения; частота неизвестна – глазная миастения.

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

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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 – холестаз; очень редко – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – крапивница, кожная сыпь, зуд, алоpecia; редко – ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – эректильная дисфункция; очень редко – гинекомастия.

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

Лабораторные и инструментальные данные: часто – отклонение показателей функционального состояния печени от нормы (как правило, повышение активности печеночных трансаминаз), повышение активности сывороточной КФК; нечасто – лейкоцитурия; частота неизвестна – повышение концентрации гликированного гемоглобина (HbA1).

Дети

Профиль нежелательных реакций у детей в возрасте от 10 до 17 лет, получавших аторвастатин, в целом соответствовал профилю у пациентов, получавших плацебо, при этом наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимся в обеих группах, независимо от причинно-следственной связи, были инфекции. В ходе исследования продолжительностью 3 года, основанного на оценке общего созревания и развития, оценке стадии полового созревания по Таннеру и измерениях роста и массы тела, не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов.

База данных по клинической безопасности содержит данные о 520 пациентах детского возраста, получавших аторвастатин, из которых 7 пациентов были младше 6 лет, 121 пациент — в возрасте от 6 до 9 лет, 392 пациента — в возрасте от 10 до 17 лет.

Согласно доступным данным, частота развития, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей соответствуют таковым у взрослых.

При применении некоторых статинов сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций:

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- редкие случаи развития интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии;
- сахарный диабет: частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: C10AA05.

Механизм действия

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 ХС, ХС-ЛПНП и апо-В, а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и 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 достоверно 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 4.2.).

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 снижает относительный риск развития коронарных осложнений (ИБС с летальным исходом и нефатальный инфаркт миокарда) на 36 %, общие сердечно-сосудистые осложнения – на 29 %, фатальный и нефатальный инсульт – на 26 % (исследование аторвастатина у пациентов с АГ и факторами риска [ASCOT LLA]).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает относительный риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, безболевая ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарных артерий, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляризации, инсульт) на 37 %, инфаркт миокарда (фатальный и нефатальный) – на 42 %, инсульт (фатальный и нефатальный) – на 48 % вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП (исследование аторвастатина при сахарном диабете [CARDS]).

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг/сут приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 1,8 месяца терапии (исследование обратного развития коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии [REVERSAL]).

Повторный инсульт

Аторвастатин в дозе 80 мг/сут уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или ТИА без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации холестерина [SPARCL]), 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 дозой 10 мг достоверно снижает относительный риск развития больших сердечно-сосудистых событий на 22 %, нефатального инфаркта миокарда, не связанного с процедурами реваскуляризации, – на 22 %, фатального и нефатального инсульта – на 25 % (сравнение высокоинтенсивной терапии аторвастатином и терапии умеренной интенсивности у пациентов с ИБС (по данным исследования TNT)).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения 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

форме 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 составляет не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, т. е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Биотрансформация

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 CYP3A4 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 CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется главным образом изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел 4.5.).

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Концентрация препарата значительно повышается ($C_{\max}$ примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3.).

Пациенты пожилого возраста

Концентрации atorvastatina 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.

Дети

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 atorvastatina 5 мг или 10 мг или покрытые пленочной оболочкой таблетки atorvastatina 10 мг или 20 мг 1 раз/сут соответственно. Масса тела была единственным значимым параметром в модели популяционной фармакокинетики atorvastatina. Клиренс atorvastatina 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 atorvastatina и о-гидроксиаторvastatina.

Генетический полиморфизм

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

возможно генетически обусловленное нарушение захвата аторвастатина гепатоцитами.

Возможное влияние на эффективность неизвестно.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Магния оксид

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза низкозамещенная

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910/5

Макрогол 6000

Титана диоксид

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из ОПА/Алю/ПВХ/Алю. По 3, 6 или 9 блистеров помещены в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Торвакард доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
<https://eec.eaeunion.org/>.