

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «23» 11 2018 г.
№N018252, №N018254

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Торвакард НЕО**

Торговое название

Торвакард НЕО

Международное непатентованное название

Аторвастатин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – аторвастатин 10.00 мг, 20.00 мг (в виде аторвастатина кальция тригидрат 10.823 мг, 21.647 мг соответственно)

вспомогательные вещества: кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (11.990 мг – для таблеток дозировкой 10 мг, 23.980 мг - для таблеток дозировкой 20 мг), гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, повидон К12, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат (1.000 мг – для таблеток дозировкой 10 мг, 2.000 мг - для таблеток дозировкой 20 мг),

состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид Е171, тальк, железа оксид желтый, лактозы моногидрат.

Описание

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, диаметром около 6 мм (для дозировки 10 мг);

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, диаметром около 8 мм (для дозировки 20 мг);

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторы. Аторвастатин.
Код АТХ С10АА05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь; максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается в течение 1–2 часов. Степень всасывания и концентрация аторвастатина в плазме крови повышаются пропорционально дозе.

После приема внутрь Торвакард Нео, таблетки, покрытые оболочкой, обладают 95% - 99% биодоступностью по сравнению с пероральным раствором. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет 12 %, а системная доступность ингибирующей активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы – приблизительно 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при "первом прохождении" через печень.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет приблизительно 381 литр. Связь аторвастатина с белками плазмы составляет не менее 98%.

Метаболизм

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым Торвакарда Нео. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов.

Выведение

Аторвастатин в основном выводится с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако препарат не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы у человека составляет приблизительно 14 часов. Период полувыведения ингибирующей активности относительно ГМГ-КоА - редуктазы составляет приблизительно 20–30 часов вследствие действия активных метаболитов.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме выше у здоровых пожилых пациентов по сравнению с молодыми пациентами, при этом гиполипидемический эффект терапии был сопоставим с таковым, наблюдаемым у пациентов молодого возраста.

Пол

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов у женщин отличается (C_{\max} приблизительно на 20% выше, а AUC приблизительно на 10% ниже) от таковой у мужчин, однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.

Нарушение функции почек

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови и на их гиполипидемическое действие, поэтому коррекция дозы таким пациентам не требуется.

Гемодиализ

Маловероятно, что гемодиализ приведет к существенному увеличению клиренса аторвастатина, так как препарат в значительной степени связан с белками плазмы крови.

Нарушение функции печени

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме заметно повышаются (C_{\max} приблизительно в 16 раз, AUC приблизительно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Влияние полиморфизма генов SLCO1B1

Метаболизм в печени всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, предполагает участие белков-транспортёров OATP1B1. Пациенты с полиморфизмом гена SLCO1B1 подвержены повышенному воздействию аторвастатина, что может повысить риск развития рабдомиолиза. Полиморфизм в гене, кодирующем OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), вызывает 2.4-кратное увеличение экспозиции аторвастатина (AUC) по сравнению с людьми, не имеющими данного варианта генотипа (с.521TT). У таких пациентов также возможно нарушение печеночного захвата аторвастатина, обусловленное генетическим нарушением.

Фармакодинамика

Аторвастатин - селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-Коэнзим А в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов, включая холестерин.

Триглицериды и холестерин печени перерабатываются в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Из ЛПОНП образуются липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются при взаимодействии с имеющими высокое сродство ЛПНП рецепторами.

Аторвастатин снижает уровень холестерина в плазме и липопротеинов в сыворотке крови путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, что замедляет дальнейший биосинтез холестерина в печени, а также повышает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток для улучшения всасывания и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает концентрацию и количество частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП

в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП. Аторвастатин эффективно снижает уровень Хс - ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и риск летального исхода от таких заболеваний.

Дети и подростки

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Долгосрочная эффективность терапии аторвастатином у детей для снижения заболеваемости и смертности в зрелом возрасте не была установлена.

Показания к применению

Гиперхолестеринемия

- как дополнение к диете для снижения повышенного уровня общего холестерина (общий-Хс), Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, повышения уровня Хс-ЛПВП у взрослых и детей с 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготные варианты) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответствует типам IIa и IIb по классификации Фредриксона (Fredrickson), когда ответа на диету и другие нефармакологические меры недостаточно

- для уменьшения общего-Хс и Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в сочетании с другими гиполипидемическими методами лечения (например, ЛПНП - аферез) или если такие методы недоступны

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

- профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов, имеющих высокий риск для возникновения сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска

Способ применения и дозы

Перед применением препарата Торвакард Нео пациенту следует назначить стандартную гиполипидемическую диету, которую необходимо соблюдать в течение всего периода терапии Торвакардом Нео, физические упражнения и снижение массы тела для контроля гиперхолестеринемии, а также лечение основного заболевания. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от исходного уровня Хс-ЛПНП, цели терапии и ответной реакции пациента.

Стандартная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Корректировка дозы должна проводиться поэтапно с интервалами 2-4 недели. Максимальная доза составляет 80 мг один раз в сутки.

Ежедневная доза Торвакарда Нео принимается один раз в любое время дня с пищей или независимо от времени приема пищи. Длительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально.

Гиперлипидемия гетерозиготная наследственная и ненаследственная, смешанная дислипидемия (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона
Пациентам следует начинать лечение с дозы препарата Торвакард Нео 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и корректировать каждые 4 недели до 40 мг в сутки. После этого доза Торвакарда Нео может быть увеличена максимум до 80 мг в сутки. Возможно комбинированное лечение аторвастатином в дозировке 40 мг в сутки с препаратом, усиливающим экскрецию желчной кислоты.

Возможно комбинированное лечение аторвастатином с препаратом, усиливающим экскрецию желчных кислот.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Доступны ограниченные данные при лечении данного заболевания. Доза препарата Торвакард Нео для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки (см. раздел «Фармакодинамика»). Аторвастатин следует применять у этих пациентов в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез), или самостоятельно, если такая терапия недоступна.

Профилактика сердечно - сосудистых заболеваний

При первичной профилактике доза составляет 10 мг/сутки. Возможно, для достижения целевых уровней холестерина (ЛПНП) могут потребоваться более высокие дозы (более 10 мг в сутки) в соответствии с действующими рекомендациями.

Почечная недостаточность

Корректировка дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Торвакард Нео следует использовать с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью. Прием Торвакарда Нео противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной стадии.

Пациенты пожилого возраста

Торвакард Нео следует назначать пожилым пациентам с осторожностью. Рекомендуется использовать дозы, схожие с дозами, применяемыми для всех остальных категорий пациентов.

Применение в педиатрии

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у пациентов 10-17 лет

Применение в педиатрии должно проводиться только врачами, имеющими опыт лечения детской гиперлипидемии, при этом пациенты должны регулярно наблюдаться для оценки достигнутого прогресса.

Для пациентов, достигших 10-летнего возраста и старше, рекомендуемая начальная доза аторвастатина составляет 10 мг в сутки с титрованием до 20 мг в сутки. Титрование следует проводить в соответствии с

индивидуальной реакцией и с учетом переносимости препарата пациентами детского возраста. В настоящее время имеется ограниченная информация о безопасности препарата для детей, получавших дозы выше 20 мг, что соответствует примерно 0,5 мг/кг.

Имеется ограниченный опыт применения препарата у детей в возрасте от 6 до 10 лет. Аторвастатин не показан для лечения детей младше 10 лет.

Другие лекарственные формы/концентрации могут быть более подходящими для данной группы пациентов.

Способ применения

Торвакард Нео предназначен для перорального приема. Каждая суточная доза Торвакарда Нео принимается целиком один раз в любое время суток, независимо от приема пищи.

Побочные действия

Частота неблагоприятных эффектов при клинических исследованиях, перечисленных ниже, была определена с использованием следующих критериев: часто ($\geq 1/100$ до $1/10$); не часто ($\geq 1/1000$ до $1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $1/1000$); очень редко (до $1/10000$), с неизвестной частотой (не может быть оценена по доступным данным).

Часто

- ринофарингит
- аллергические реакции
- гипергликемия
- головная боль
- боль в глотке и гортани, носовое кровотечение
- запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея
- миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные судороги, припухлость суставов, боль в спине
- отклонение лабораторных показателей функции печени, увеличение уровня креатинкиназы в крови

Нечасто

- гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия
- ночные кошмары, бессонница
- головокружение, парестезия, гипостезия, дисгевзия (извращение вкуса), амнезия
- расфокусированное зрение
- шум в ушах
- рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит
- гепатит
- крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция (очаговое облысение)
- боль в шее, мышечное утомление
- недомогание, общая слабость, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, лихорадка
- наличие лейкоцитов в моче

Редко

- тромбоцитопения
- периферическая нейропатия
- ухудшение зрения
- холестаза
- ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая полиморфную эритему, синдром Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
- миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (травмы сухожилий), иногда осложненная разрывом

Очень редко

- анафилаксия
- потеря слуха
- печеночная недостаточность
- гинекомастия

Частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным)

- иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

Как и в случае приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, получающих аторвастатин, отмечалось повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. Эти изменения, как правило, были умеренными, кратковременными и не требовали прерывания лечения. Клинически значимое повышение (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы) уровня трансаминаз в сыворотке крови имело место у 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Данное повышение было дозозависимым и обратимым у всех пациентов.

Более чем 3-х кратное превышение верхней границы нормы для уровня креатинкиназы (КК) в сыворотке наблюдалось у 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, что соответствовало данным клинических исследований для других ингибиторов ГМГ-СоА-редуктазы. 10-кратное превышение верхней границы нормы встречалось у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин.

Побочные действия у детей

Часто

- головная боль
- боль в животе
- повышение уровня АЛТ, креатинфосфокиназы в крови

Исходя из имеющихся данных, можно предполагать, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей, принимающих аторвастатин, такая же, как и у взрослых. В настоящее время имеются ограниченные сведения о долгосрочной безопасности препарата для пациентов детского возраста.

Были зарегистрированы также следующие случаи проявления побочных реакций:

- нарушение половой функции
- депрессия
- в исключительных случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при продолжительной терапии

- сахарный диабет: частота зависела от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак ≥ 5.6 ммоль/л, индекс массы тела 30 кг/м^2 , повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

Сообщения о возможных побочных реакциях

Отчетность о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важным инструментом, позволяет продолжать мониторинг безопасности лекарственного средства. Медицинские работники просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- активное заболевание печени или повышение активности трансаминаз сыворотки (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза
- пациенты с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом фермента LAPP-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- беременные и кормящие женщины, а также женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции
- детский возраст до 10 лет

Лекарственные взаимодействия

Действие других препаратов на аторвастатин при совместном приеме

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) и является субстратом для транспортных белков, например, транспортера печеночного захвата OATP1B1. Одновременное применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами CYP3A4 или транспортных белков может привести к повышению уровня концентрации аторвастатина в плазме крови и повысить риск развития миопатии.

Также риск миопатии может возрасти при одновременном приеме аторвастатина с другими лекарственными средствами, способными вызывать миопатию, например, с производными фибриновой кислоты и эзетимибом.

Ингибиторы CYP3A4

Было доказано, что мощные ингибиторы CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1 и подробные данные ниже). Одновременного применения мощных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.) следует по возможности избегать. Если совместный прием данных лекарственных средств с аторвастатином неизбежен, следует уменьшить начальную и

максимальную дозу аторвастатина, также рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациентов (см. Таблицу 1).

Ингибиторы СYP3A4 умеренного действия

Ингибиторы СYP3A4 умеренного действия (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут вызывать повышение концентрации аторвастатина в плазме (см. Таблицу 1). Повышенный риск миопатии наблюдается при использовании эритромицина в сочетании со статинами. Исследования взаимодействия лекарственных средств с изучением влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Установлено, что амиодарон и верапамил ингибируют активность СYP3A4, поэтому их совместное использование с аторвастатином может привести к усилению его действия. Таким образом, необходимо назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина и рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг пациентов при одновременном приеме препарата с ингибиторами СYP3A4 умеренного действия. Соответствующие клинические наблюдения рекомендуются после начала терапии или после коррекции дозы ингибитора.

Индукторы СYP3A4

Одновременный прием аторвастатина с индукторами цитохрома P4503A (например, с эфавирензом, рифампицином, зверобоем) может привести к переменному снижению концентрации аторвастатина в плазме. В связи с двойным механизмом взаимодействия рифампицина (индукцией цитохрома P4503A и ингибированием транспортера поглощения препарата печенью OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку прием аторвастатина некоторое время после рифампицина вызывает значительное снижение концентрации аторвастатина в плазме. Однако влияние аторвастатина на концентрацию рифампицина в гепатоцитах не установлено, поэтому если сопутствующий прием неизбежен, необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентами на предмет эффективности терапии.

Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут усиливать общее воздействие аторвастатина. Эффект ингибирования транспортеров поглощения препарата печенью на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если сопутствующий прием неизбежен, рекомендуется уменьшить дозу и проводить клинический мониторинг эффективности терапии.

Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты

Монотерапия фибратами иногда вызывает проблемы со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Данный риск может возрастать при сопутствующем приеме фиброевой кислоты и аторвастатина. Если сопутствующий прием неизбежен, для достижения терапевтической цели необходимо назначать самые малые дозы аторвастатина и осуществлять надлежащее наблюдение за пациентами.

Эзетимиб

Монотерапия эзетимибом вызывает проблемы со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Поэтому данный риск может возрасти при сопутствующем приеме эзетимиба и аторвастатина. Рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг таких пациентов.

Колестипол

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме была ниже (прибл. на 25%) при совместном применении колестипола и аторвастатина. Однако воздействие на уровень липидов было выше при одновременном приеме препаратов аторвастатина и колестипола в сравнении с их уровнем при монотерапии данными препаратами.

Фузидиевая кислота

Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидиевой кислоты не проводились. Как и в случае с другими статинами, были отмечены случаи с проблемами со стороны мышечной системы, в т. ч. Рабдомиолиз, при совместном приеме аторвастатина и фузидиевой кислоты. Механизм данного взаимодействия неизвестен. За пациентами следует осуществлять тщательное наблюдение, и, в случае необходимости, приостановить применение аторвастатина.

Колхицин

Несмотря на то, что исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, были зарегистрированы случаи миопатии при сопутствующей терапии аторвастатином и колхицином; следует соблюдать осторожность при назначении аторвастатина вместе с колхицином.

Эффект аторвастатина на совместно используемые лекарственные средства

Дигоксин

При совместном применении многократных доз дигоксина и 10 мг аторвастатина равновесные концентрации дигоксина увеличивались незначительно. Пациенты, принимающие дигоксин, подлежат врачебному наблюдению.

Пероральные контрацептивы

Совместное использование аторвастатина и пероральных контрацептивов вызывает повышение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме.

Варфарин

Были отмечены очень редкие случаи клинически значимого взаимодействия с антикоагулянтами. Протромбиновое время необходимо определить до начала приема аторвастатина у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, а также измерять его достаточно регулярно в начале терапии для проверки отсутствия значительных изменений в показателях протромбинового времени. После подтверждения стабильного протромбинового времени, его контроль можно осуществлять с интервалами, которые обычно рекомендуются у пациентов, принимающих

кумариновые антикоагулянты. Если доза аторвастатина будет изменена или отменена, данную процедуру необходимо повторить. Терапия аторвастатином не вызывает кровотечения и изменения протромбинового времени у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

Дети и подростки

Исследования взаимодействия лекарственных препаратов проводились только с участием взрослых. Степень влияния препаратов при их совместном применении на детей неизвестна. Вышеизложенную информацию о лекарственном взаимодействии, а также информацию, изложенную в разделе «*Особые указания*», следует использовать при применении препаратов у детей.

Таблица 1. Влияние совместно используемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

| Совместно вводимое лекарственное средство и режим дозирования | Аторвастатин | | |
|--|--|----------------------------------|---|
| | Доза (мг) | Изменение в AUC ^{&} | Клинические рекомендации [#] |
| Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 8 дней (дни 14-21) | 40 мг в 1-й день, 10 мг на 20-й день | ↑ в 9,4 раза | Если сопутствующая терапия аторвастатином необходима, не следует назначать более 10 мг аторвастатина в сутки. Рекомендуется вести клинические наблюдения за такими пациентами |
| Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней | 20 мг, разовая доза | ↑ в 7,9 раза | |
| Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут., стабильная доза | 10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней | ↑ в 8,7 раза | |
| Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней | 20 мг 1 раз в сутки в течение 4-х дней | ↑ в 5,9 раза | Если сопутствующая терапия аторвастатином необходима, рекомендуется назначать более низкие поддерживающие дозы аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает 20 мг, рекомендуется осуществлять клинический мониторинг таких пациентов. |
| Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней | 80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней | ↑ в 4,4 раза | Если сопутствующая терапия аторвастатином необходима, рекомендуется назначать более низкие поддерживающие дозы аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает 40 мг, рекомендуется осуществлять клинический |
| Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/Ритонавир (300 мг 2 раза в сутки с 5-7-го дня, увеличение дозы до 400 мг 2а раза в сутки на 8-й день), дни 4-18 через 30 мин после приема аторвастатина | 40 мг раз в сутки в течение 4-х дней | ↑ в 3,9 раза | |
| Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней | 10 мг раз в сутки в течение 4 дней | ↑ в 3,3 раза | |

| | | | |
|--|--|--------------------------------|--|
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня | 40 мг, разовая доза | ↑ в 3,3 раза | мониторинг таких пациентов. |
| Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней | 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней | ↑ в 2,5 раза | |
| Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней | 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней | ↑ в 2,3 раза | |
| Нельфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней | 10 мг раз в сутки в течение 28 дней | ↑ в 1,7 раза [^] | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| Грейпфрутовый сок, 240 мл раз в сутки* | 40 мг, разовая доза | ↑ на 37% | Употребление большого количества грейпфрутового сока на фоне приема аторвастатина не рекомендуется. |
| Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней | 40 мг, разовая доза | ↑ на 51% | После начала терапии или после коррекции дозы дилтиазема рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг данных пациентов. |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней | 10 мг, разовая доза | ↑ на 33% [^] | Рекомендуется снизить максимальную дозу и осуществлять клинический мониторинг таких пациентов. |
| Амлодипин 10 мг, разовая доза | 80 мг, разовая доза | ↑ на 18% | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели | 10 мг 1 раз в сутки в течение 2-х недель | ↓ менее чем на 1% [^] | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| Антацидная суспензия гидроксидов магния и алюминия, 30 мл 4 раза в сутки, 2 недели | 10 мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель | ↓ на 35% [^] | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| Эфавиренц 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней | 10 мг в течение 3-х дней | ↓ на 41% | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (сопутствующая терапия) | 40 мг, разовая доза | ↑ на 30% | Если совместный прием неизбежен, рекомендуется одновременная терапия аторвастатином и рифампицином с проведением клинического мониторинга. |
| Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельные дозы) | 40 мг, разовая доза | ↓ на 80% | |

| | | | |
|---|---------------------|-----------|---|
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней | 40 мг, разовая доза | ↑ на 35% | Рекомендуется снизить начальную дозу и осуществлять клинический мониторинг таких пациентов. |
| Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней | 40 мг, разовая доза | ↑ на 3% | Рекомендуется снизить начальную дозу и осуществлять клинический мониторинг таких пациентов. |
| Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней | 40 мг, разовая доза | ↑ на 2,3% | Рекомендуется снизить начальную дозу и осуществлять клинический мониторинг таких пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать ежедневной дозы 20 мг во время сопутствующей терапии боцепревиrom. |

& Данные, приведенные в данной колонке, представляют собой простое соотношение между сопутствующим приемом и монотерапией аторвастатином (например, 1-кратное изменение = без изменений). Данные, приведенные в виде % изменения, представляют собой % разницу по сравнению с монотерапией аторвастатином (т.е. 0% = без изменений).

Для определения клинической значимости показателей см. «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»

* Содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и могут увеличивать концентрации в плазме препаратов, метаболизирующихся CYP3A4. Употребление одного 240 мл стакана грейпфрутового сока также привело к уменьшению площади под кривой (AUC) активного орто-гидрокси-метаболита аторвастатина на 20.4 %. Употребление грейпфрутового сока в больших количествах (более 1,2 стакана 1 раз в сутки в течение 5 дней) вызвало увеличение AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активного вещества (аторвастатина и его метаболитов).

^ Общая эквивалентная активность аторвастатина

Увеличение обозначено символом «↑», а уменьшение символом «↓»

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику совместно вводимых лекарственных средств

| Аторвастатин и режим дозирования | Совместно вводимое лекарственное средство | | |
|---|---|----------------------------------|--|
| | Лекарственный препарат/доза (мг) | Изменение в AUC ^{&} | Клинические рекомендации |
| 80 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней | Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней | ↑ на 15% | За пациентами, принимающими дигоксин, должно осуществляться надлежащее наблюдение. |
| 40 мг 1 раз в сутки в течение 22-х дней | Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг | ↑ на 28% ↑ на 19% | Конкретные рекомендации отсутствуют |

| | | | |
|---------------------------------------|---|---------------|-------------------------------------|
| 80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней | * Феназон, 600 мг раз в сутки | ↑ на 3% | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| 10 мг, разовая доза | Типранавир 500 мг два раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней | Без изменений | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| 10 мг, 1 раз в сутки в течение 4 дней | Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней | ↓ на 27% | Конкретные рекомендации отсутствуют |
| 10 мг, 1 раз в сутки в течение 4 дней | Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней | Без изменений | Конкретные рекомендации отсутствуют |

& Данные в данной колонке отражают изменения значений в % по сравнению с монотерапией аторвастатином (т.е. 0% = без изменений).

* Совместный прием многократных доз аторвастатина и феназона не имел или практически не имел никакого значимого влияния на клиренс феназона.

Увеличение обозначено символом «↑», а уменьшение символом «↓»

Особые указания

Действие на печень

До начала лечения и периодически после его окончания должны проводиться исследования функции печени. Также исследования функции печени должны проводиться у пациентов с какими-либо признаками или симптомами, указывающими на поражение печени. Если при лечении Торвакард Нео возникает серьезное поражение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией либо желтухой, следует немедленно прекратить терапию препаратом. Торвакард Нео следует с осторожностью применять у пациентов, потребляющих чрезмерное количество алкогольных напитков и/или имеющих заболевания печени в анамнезе.

Торвакард Нео следует назначать с осторожностью пациентам, употребляющим значительное количество алкоголя и/или пациентам с заболеваниями печени в анамнезе.

Применение у пациентов, недавно перенесших инсульт или ТИА

У пациентов, которые недавно перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без КБС наблюдалась более высокая частота развития геморрагического инсульта у пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг. Повышенный риск повторного инсульта был отмечен у пациентов, ранее перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт мозга, поэтому до начала лечения следует тщательно рассмотреть потенциальный риск геморрагического инсульта.

Действие на скелетные мышцы

Торвакард Нео, так же, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА - редуктазы, может в редких случаях влиять на скелетные мышцы и вызывать миалгию, миозит, миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза (острого некроза скелетных мышц), заболевания, потенциально

угрожающего жизни, характеризующегося значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (в 10 раз выше верхней границы нормы (ВГН)), миоглобинемии и миоглобинурии, что может привести к развитию почечной недостаточности.

Терапию Торвакардом Нео следует временно или полностью прекратить у любого пациента с острым серьезным состоянием, которое может соответствовать миопатии, или у пациента с факторами риска, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом (например, у пациента с тяжелой острой инфекцией, гипотензией, перенесшего обширное хирургическое вмешательство, с травмой, тяжелым нарушением обмена веществ, эндокринным нарушением или нарушением водно-электролитного баланса, а также с неконтролируемыми судорогами).

До применения препарата

Торвакард Нео следует с осторожностью назначать пациентам с предрасполагающими факторами развития рабдомиолиза. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) следует измерять до начала лечения статинами в следующих случаях:

- почечная недостаточность
- гипотиреоз
- наследственные мышечные расстройства в личном или семейном анамнезе
- случай мышечной токсичности, вызванной статином или фибратом в анамнезе
- заболевание печени в анамнезе и/или употребление алкогольных напитков в значительном количестве
- у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) по причине предрасположенности к развитию рабдомиолиза
- ситуации, при которых возможно увеличение уровня тех или иных веществ плазмы крови, например, при взаимодействии лекарственных средств, а также у особых групп пациентов, включая лиц с наследственными заболеваниями.

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, рекомендуется проводить клинический мониторинг. Терапию не следует начинать, если уровни КФК значительно выше (более чем в 5 раз выше ВГН) нормы.

Измерение уровня креатинкиназы

Не следует измерять уровень креатинфосфокиназы (КФК) после интенсивной физической нагрузки или при наличии вероятной альтернативной причины повышения КФК, так как это усложняет интерпретацию значений. Если уровень КФК значительно превышает исходный уровень (более чем в 5 раз выше ВГН), для подтверждения результата следует повторить исследования спустя 5 – 7 дней.

Во время применения препарата

- Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать о возникновении мышечной боли, судорогах или слабости, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.
- Если эти симптомы возникали в период лечения Торвакардом Нео, следует измерить уровень КФК. При существенном повышении уровней КФК, диагностировании миопатии или подозрении на миопатию следует прекратить терапию. Если данный уровень КФК значительно повышен (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), прекратить применение препарата.
- Если недомогание и дискомфорт в мышечных тканях являются тяжелыми и проявляются каждый день, следует рассмотреть вопрос о прекращении применения аторвастатина, даже при уровне креатинкиназы ≤ 5 раз верхней границы нормы.
- Если симптомы исчезли и уровень КФК пришел к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном применении Торвакарда Нео или альтернативного статина при низких дозах и тщательном мониторинге.
- Лечение аторвастатином должно быть прекращено, если произойдет клинически значимое повышение уровня КК (более чем в 10 раз выше ВГН), или если будет диагностирован рабдомиолиз либо подозрение на данное заболевание.

Сопутствующее лечение другими лекарственными средствами

Риск рабдомиолиза возрастает при приеме аторвастатина одновременно с некоторыми лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови, например, с мощными ингибиторами СУРЗА4 или транспортными белками (такими как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, в т. ч. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). Кроме того, может возрасти риск миопатии при одновременном использовании с гемфиброзилом и другими производными фибриновой кислоты, боцепревиrom, эритромицином, ниацином, эзетимибом, телапревиrom или комбинацией типранавир/ритонавир. Вместо данных препаратов по возможности следует рассмотреть возможность назначения альтернативных (не взаимодействующих) лекарственных средств.

Очень редко сообщалось об *иммуноопосредованной некротической миопатии* (ИОНМ) во время либо после лечения статинами. ИОНМ клинически характеризуется постоянной слабостью проксимальных мышц и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, устойчивым даже после прекращения лечения статинами.

Если совместный прием данных препаратов с аторвастатином необходим, следует внимательно изучить пользу и риски сопутствующей терапии. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина. В случае применения сильных

ингибиторов СУР3А4 необходимо назначать самую низкую дозу аторвастатина, а также проводить соответствующий клинический мониторинг данных пациентов.

Одновременное использование аторвастатина и фузидиевой кислоты не рекомендуется, поэтому на время лечения фузидиевой кислотой можно временно приостановить терапию аторвастатином.

Применение в педиатрии

Безопасность препарата и его влияние на развитие детей не установлены.

Интерстициальная болезнь легких

Были зарегистрированы исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких при особенно длительном приеме некоторых статинов. Наблюдались следующие симптомы: одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и лихорадочное состояние). При подозрении на интерстициальное заболевание легких терапию статинами необходимо прекратить.

Функция эндокринной системы

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс препаратов могут повышать уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета гипергликемия может достигнуть степени, при которой целесообразно назначение лечения диабета. Однако данный риск нивелируется снижением риска развития сосудистых заболеваний с помощью статинов и, следовательно, не должен быть причиной прекращения лечения статинами. Мониторинг пациентов, относящихся к группе риска (с уровнем глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м, повышенным уровнем триглицеридов, гипертонией), должен проводиться как клиническими, так и биохимическими методами контроля в соответствии с национальными стандартами.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут подавлять выработку стероидов надпочечников и/или половых стероидов. Если статин принимается одновременно с препаратами, способными понижать уровни активности эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин, следует проявлять осторожность.

Вспомогательные вещества

Торвакард Нео содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать данный препарат.

Беременность

Торвакард Нео противопоказан при беременности. Женщины детородного возраста должны применять надлежащие противозачаточные меры во время лечения Торвакардом Нео. Никаких контролируемых клинических исследований аторвастатина с участием беременных женщин не проводилось. Имеются малочисленные сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-

редуктазы. Исследования на животных показали, что препарат оказывает токсичное действие на репродуктивную функцию.

Лечение матери аторвастатином может уменьшить у плода концентрацию мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Так как атеросклероз является хроническим процессом, отмена гиполипидемической терапии в период беременности имеет незначительное влияние на долгосрочные риски, связанные с первичной гиперхолестеринемией. Поэтому Торвакард Нео не следует принимать беременным женщинам, женщинам, которые пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны. Лечение Торвакардом Нео необходимо отменить на время беременности, или пока не будет точно установлено, что женщина не беременна.

Период лактации

Данные о том, выводится ли аторвастатин с человеческим молоком, отсутствуют. Из-за возможности возникновения серьезных побочных эффектов женщины, принимающие Торвакард Нео, не должны кормить детей грудью. Аторвастатин противопоказан в период кормления грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: специального антидота не имеется. Если произошла передозировка Торвакарда Нео, лечение пациента должно быть симптоматическим, также следует провести функциональные печеночные тесты и контролировать уровень КФК в сыворотке. Поскольку аторвастатин связывается с белками плазмы крови, гемодиализ малоэффективен.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из многослойной алюминиевой фольги следующего состава: ОРА/алюминий /ПВХ /алюминий.

По 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Зентива к.с., У кабеловны 130 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы ,Чешская Республика

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Санофи-авентис Казахстан», Республика Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013 г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com