

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «30» 03 2016 г. № N001142  
от «05» 04 2016 г. № N001296  
от «05» 04 2016 г. № N001297

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Торвакард**

**Торговое название**

Торвакард

**Международное непатентованное название**

Аторвастатин

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – аторвастатин 10.00 мг, 20.00 мг, 40.00 мг (в виде аторвастатина кальция 10.34 мг, 20.68 мг, 41.36 мг соответственно)

*вспомогательные вещества*: магния оксид (тяжелый), целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (26.30 мг – для таблеток дозировкой 10 мг, 52.60 мг - для таблеток дозировкой 20 мг, 105.20 мг - для таблеток дозировкой 40 мг), натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная LH 21, кремний коллоидный безводный, магния стеарат

*состав оболочки*: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид E171, тальк

**Описание**

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, размером около 9.0 x 4.5 мм (для дозировки 10 мг).

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, размером около 12.0 x 6.0 мм (для дозировки 20 мг).

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, размером около 13.9 x 6.9 мм (для дозировки 40 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, таблетки, покрытые оболочкой обладают 95% - 99% биодоступностью по сравнению с пероральным раствором. Абсолютная биодоступность аторвастатина - низкая (около 14 %), 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. Пища несколько снижает скорость и степень всасывания препарата (на 25% и 9%, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения  $C_{max}$  и AUC), но снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) приближено к таковым при приеме аторвастатина натошак. 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. Существует линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата.

##### *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. 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. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% аторвастатина.

#### *Фармакокинетика в особых группах пациентов*

##### *Пациенты пожилого возраста*

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме выше у здоровых пациентов в возрасте 65 лет и старше ( $C_{max}$  примерно на 40%, AUC примерно на 30%), чем у молодых пациентов, при этом гиполипидемический эффект терапии был сопоставим с таковым, наблюдаемым у популяции пациентов молодого возраста.

##### *Дети*

В клинических исследованиях кажущийся пероральный клиренс аторвастатина у пациентов детского возраста был схож с таковым у взрослых при аллометрическом масштабировании по массе тела. По всему спектру применения аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина наблюдалось устойчивое снижение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и общего холестерина (Хс).

##### *Пол*

Концентрации 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.

##### *Почечная недостаточность*

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.

##### *Печеночная недостаточность*

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-транспортеров 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. Возможные последствия данного явления для эффективности препарата неизвестны.

### **Фармакодинамика**

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

Триглицериды и холестерин печени включаются в состав липопротеидов 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 высокий аффинитет к ЛПНП рецепторами.

Торвакард снижает уровень холестерина в плазме и липопротеинов в сыворотке крови путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и дальнейшего биосинтеза холестерина в печени, а также увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, усиливая захват и катаболизм Хс-ЛПНП.

Торвакард снижает концентрацию и количество частиц ЛПНП. Торвакард вызывает выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП. Торвакард эффективно снижает уровень Хс - ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией (до 20 %), резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Торвакард снижает концентрации общего холестерина на 30-46%, холестерина ЛПНП на 41-61%, аполипопротеина В на 34-50%, триглицеридов на 14-33% и ЛПОНП у пациентов с гетерозиготной и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, ненаследственными формами гиперхолестеринемии, смешанной гиперлипидемией, а также у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

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

### **Показания к применению**

- в сочетании с диетой для лечения пациентов с повышенным содержанием в плазме крови общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов и повышения содержания Хс-ЛПНП у больных первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной

гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIa и IIb по Фредериксону), с повышенным содержанием триглицеридов в плазме крови (тип IV по Фредериксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредериксону), в случае отсутствия адекватного эффекта при диетотерапии

- для снижения содержания в плазме крови общего холестерина и Хс-ЛПНП у больных гомозиготной семейной гиперхолестеринемией при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения

- для снижения риска летальных исходов ИБС и рисков развития инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта и для уменьшения необходимости проведения процедур реваскуляризации у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или дислипидемией, а также в случае, если эти заболевания не выявлены, но имеется не менее трех факторов риска развития ИБС, таких как возраст более 55 лет, курение, артериальная гипертензия, низкие концентрации в плазме крови Хс-ЛПВП, случаи раннего развития ИБС у родственников

- в сочетании с диетой для лечения детей в возрасте 10-17 лет с повышенным содержанием в плазме крови общего холестерина, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после адекватной диетотерапии уровень Хс-ЛПНП остается > 190мг/дл или уровень Хс-ЛПНП остается > 160мг/дл, но при этом существуют случаи раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у родственников или два и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у ребенка

### **Способ применения и дозы**

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

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

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

*Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия*

Торвакард 10 мг один раз в сутки. Терапевтический эффект обычно наблюдается в течение 2 недель, а максимальный терапевтический эффект

обычно достигается в течение 4 недель. Эффект поддерживается постоянной терапией.

#### *Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Пациентам следует начинать лечение с дозы Торвакарда 10 мг в сутки. При выборе дозы следует применять индивидуальный подход, дозу следует корректировать каждые 4 недели до 40 мг в сутки. После этого доза Торвакарда может быть увеличена максимум до 80 мг в сутки или 40 мг один раз в сутки можно принимать в комбинации с препаратом, усиливающим экскрецию желчной кислоты.

#### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Доза Торвакарда у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Торвакард следует применять у этих пациентов в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии, (например, ЛПНП-аферезе), или 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 рекомендациями врача.

#### *Почечная недостаточность*

Корректировка дозы не требуется.

#### *Печеночная недостаточность*

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

По результатам исследований эффективности и безопасности препарата, пациентам старше 70 лет рекомендуется использовать дозы, схожие с дозами, применяемыми для всех остальных категорий пациентов.

#### *Применение в педиатрии*

##### *Гиперхолестеринемия*

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 лечения детей препаратом 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 предназначен для перорального приема. Каждая суточная доза Торвакарда 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*

- назофарингит
- 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 верхнем и нижнем отделах брюшной полости, отрыжка, панкреатит
- гепатит
- крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция (очаговое облысение)
- боль в шее, мышечное утомление
- недомогание, общая слабость, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, гипертермия
- наличие лейкоцитов в моче

#### *Редко*

- тромбоцитопения
- периферическая нейропатия
- ухудшение зрения
- холестаза

- отек Квинке, 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

*При приеме некоторых статинов*

- расстройство половой функции
- депрессия
- исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительной терапии
- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрации глюкозы в крови натощак более 5,6 ммоль/л, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенного уровня триглицеридов, гипертонии в анамнезе).

Как и в случае приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, получающих аторвастатин, отмечалось повышение уровня трансаминаз. Эти изменения, как правило, были слабыми, 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-кратное превышение верхней границы нормы для уровня креатинкиназы (КК) в сыворотке наблюдалось у 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин; похожий показатель наблюдался в ходе клинических исследований и для других ингибиторов ГМГ-СоА-редуктазы. 10-кратное превышение верхней границы нормы произошло у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин.

*Побочные действия у детей*

*Часто*

- головная боль
- боль в животе
- повышение уровня АЛТ, повышение уровня 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.

## **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
- беременность и период лактации, а также женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции
- детский возраст младше 10 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

*Влияние совместно принимаемых лекарственных средств на действие аторвастатина*

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 увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови и повысить риск развития миопатии.

Также риск 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. 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 дозы аторвастатина, и рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациентов.

*Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия*

Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут вызывать повышение концентрации аторвастатина в плазме. 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 CYP3A4, 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 возрасти 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%) по сравнению с сопутствующей терапией колестиполом и аторвастатином. Влияние на уровень липидов было больше, при одновременном приеме препаратов аторвастатина и колестипола в сравнении с уровнем при монотерапии данными препаратами.

#### *Фузидиевая кислота*

Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидиевой кислоты не проводились. Как и в случае с другими статинами, в ходе

послерегистрационных наблюдений за сопутствующей терапией аторвастатином и фузидиевой кислотой были отмечены проблемы со стороны мышц, в т. ч. рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия неизвестен. За пациентами следует осуществлять тщательное наблюдение, и в некоторых случаях временно приостановить назначение аторвастатина.

#### *Колхицин*

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

*Эффект аторвастатина на совместно используемые лекарственные средства*

#### *Дигоксин*

При совместном приеме 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*

Признаков клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.

Сообщалось об *очень редких случаях* клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами. Перед началом лечения аторвастатином и далее в начале лечения рекомендуется определять протромбиновое время у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты.

#### *Боцепревир*

Рекомендуется снизить начальную дозу и осуществлять клинический мониторинг пациентов, принимающих аторвастатин и боцепревир одновременно. Ежедневная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг во время сопутствующей терапии боцепревиrom.

#### *Применение в педиатрии*

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых. Степень взаимодействия ЛС у детей неизвестна. Выше представлены показатели взаимодействий для взрослых, поэтому при лечении детей необходимо принимать во внимание «Особые указания».

### **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. В случае повышения содержания "печеночных" трансаминаз, их уровень следует контролировать до достижения пределов нормы. Если повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, сохранится, рекомендуется уменьшить дозу или полностью отменить прием.

Торвакард следует с осторожностью применять у пациентов, потребляющих чрезмерное количество алкогольных напитков и/или имеющих заболевания печени в анамнезе.

*Пациенты, ранее перенесшие геморрагический инсульт или транзиторную ишемическую атаку.*

Для пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт мозга, баланс рисков и преимуществ 80 мг аторвастатина является неопределенным. У таких пациентов до начала лечения следует тщательно рассмотреть потенциальный риск геморрагического инсульта.

*Действие на скелетные мышцы*

Торвакард, 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, 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.

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

- 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) необходимость данных измерений следует рассматривать с учетом наличия других предрасполагающих факторов развития 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, и 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 уровни КФК значительно превышают исходный уровень (более чем в 5 раз выше ВГН), для подтверждения результата следует повторить исследования спустя 5 – 7 дней.

#### *Информация для пациентов*

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, то следует измерить уровни КФК. Если выявленные уровни КФК значительно повышены (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), мышечные симптомы сильно выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения.

Если симптомы преходящие, и уровни КФК возвращаются к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном применении Торвакарда или применении альтернативного статина в минимальных дозах и с тщательным мониторингом.

Прием аторвастатина должен быть прекращен, если будет выявлено 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 ВИЧ-протеазы, в т. ч. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, саквинавир, фосампренавир и т.д.). Кроме того, может возрасти риск миопатии при одновременном использовании гемфиброзила и других производных фиброевой кислоты, боцепревира, эритромицина, ниацина и эзетимиба, телапревира или комбинации типранавира/ритонавира. 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 повышающейся активностью креатинкиназы в сыворотке крови,

имеющие продолжительный характер, несмотря на прекращение 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 СYP3A4 необходимо назначать более низкую начальную дозу аторвастатина, а также рекомендуется 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). Если есть подозрения на то, что у пациента интерстициальная болезнь легких, терапию статинами необходимо прекратить.

#### *Сахарный диабет*

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс препаратов повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета гипергликемия может достигнуть степени, при которой целесообразно назначение формального 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 рекомендациями.

#### *Грейпфрутовый сок*

Употребление большого количества грейпфрутового сока на фоне приема аторвастатина не рекомендуется.

#### *Вспомогательные вещества*

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

#### *Беременность*

Торвакард противопоказан при беременности. Женщины детородного возраста должны применять надлежащие противозачаточные меры во время лечения Торвакардом. 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 не следует принимать беременным женщинам, женщинам, которые планируют беременность или подозревают, что они беременны. Лечение Торвакардом 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. У крыс концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме сходна с их концентрацией в молоке. Из-за возможности возникновения серьезных побочных эффектов женщины, принимающие Торвакард, 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, лечение пациента должно быть симптоматическим, также следует провести функциональные печеночные тесты и контролировать уровни КФК в сыворотке. Поскольку аторвастатин связывается с белками плазмы крови, гемодиализ малоэффективен.

### **Форма выпуска и упаковка**

Таблетки, покрытые оболочкой, по 10 мг, 20 мг, 40 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из Al/Al. По 3 или 9 контурной ячейковой упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить в сухом месте, 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**

Санека Фармасьютикалс а.с., Словацкая Республика

**Владелец регистрационного удостоверения**

Зентива к.с., Чешская Республика

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)*

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)