

Состав

действующее вещество: аторвастатин (в форме аторвастатина тригидрата кальция);

1 таблетка содержит аторвастатина 20 мг (эквивалентно аторвастатину тригидрата кальция 21,647 мг);

вспомогательные вещества: кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, повидон K12, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; пленочная оболочка: гипромелоза, полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид желтый (Е 172), лактозы моногидрат.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: двояковыпуклые круглые таблетки желтоватого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты снижают уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А05.

Фармакодинамика

Аторвастатин представляет собой синтетическое гиполипидемическое лекарственное средство. Аторвастатин является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы. Этот фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат – начальный и лимитирующий этап биосинтеза холестерина.

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, от которого зависит скорость превращения 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат, вещество-предшественник стеролов, в том числе холестерина.

В экспериментальных моделях животных аторвастатин снижает уровень холестерина и липопротеинов в плазме путем ингибирования в печени ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина и путем увеличения количества печеночных

рецепторов ЛПНП на поверхности клеток для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП; аторвастатин также уменьшает производство ЛПНП и количество этих частиц.

Аторвастатин, как и некоторые его метаболиты, являются фармакологически активными у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, играющая главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза препарата в отличие от системной концентрации препарата лучше коррелирует с уменьшением уровня холестерина ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы препарата следует проводить в зависимости от терапевтического ответа (см. «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Всасывание. Аторвастатин быстро абсорбируется после приема внутрь и максимальная его концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе аторвастатина. Абсолютная биодоступность аторвастатина (исходное лекарственное средство) составляет примерно 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – примерно 30%. Низкую системную доступность препарата связывают с предсистемным клиренсом в слизистой желудочно-кишечного тракта и/или предсистемной биотрансформацией в печени. Хотя пища уменьшает скорость и степень абсорбции лекарственного средства примерно на 25% и 9% соответственно, учитывая показатели C_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), снижение уровня холестерина ЛПНП сходно при приеме препарата как с пищей, так и отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови была ниже (приблизительно на 30% для C_{max} по показателям AUC), чем при утреннем приеме. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП одинаково независимо от времени приема препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение. Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 литр. Более 98% связывается с белками плазмы крови. Концентрационное соотношение кровь/плазма, составляющее примерно 0,25, указывает на плохое проникновение препарата в эритроциты. На основании наблюдений считается, что крысам аторвастатин способен проникать в грудное молоко (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Метаболизм. Аторвастатин интенсивно метаболизируется до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. При исследованиях *in vitro* ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и

парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ингибированию аторвастатином. Приблизительно 70% циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма аторвастатина цитохромом P450 3A4 (CYP 3A4), что согласуется с повышенными концентрациями аторвастатина в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого изофермента. »).

Экскреция. Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью вследствие печеночного и/или внепеченочного метаболизма, однако этот препарат, очевидно, не подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови человека составляет примерно 14 ч, но период полуменьшения ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 ч из-за влияния активных метаболитов. После перорального приема менее 2% дозы выделяется с мочой.

Особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста. Концентрация аторвастатина в плазме крови выше (C_{max} – примерно 40%, AUC – 30%) у здоровых добровольцев пожилого возраста (возраст от 65 лет), чем у молодых взрослых добровольцев. Клинические данные свидетельствуют о большей степени снижения ЛПНП при применении любой дозы препарата у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами (см. раздел «Особенности применения»).

Дети. Воображаемый клиренс при пероральном приеме аторвастатина у детей оказался похожим на клиренс у взрослого человека при масштабировании аллометрически по массе тела, поскольку масса тела была единственной значительной ковариатой в популяционной фармакокинетической модели аторвастатина с данными, которые включали детей с гетерозиготной семейной. 17 лет, n=29), в открытом 8-недельном исследовании.

Пол. Концентрация аторвастатина в плазме крови женщин отличается от концентрации у мужчин (C_{max} примерно на 20% выше и AUC на 10% ниже). Однако нет клинически значимого различия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении аторвастатина у мужчин и женщин.

Нарушение функции почек. Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови или снижение ХС-ЛПНП, следовательно, корректировка дозы препарата для пациентов с нарушениями функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Гемодиализ. Несмотря на то, что с участием пациентов с терминальной стадией заболевания почек исследования не проводились, считается, что гемодиализ не повышает значимым образом клиренс аторвастатина, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность. Концентрация аторвастатина в плазме крови заметно повышена у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Показатели C_{max} и AUC в 4 раза выше у пациентов с болезнью печени класса А по шкале Чайлда-Пью. У пациентов с заболеванием печени класса В по шкале Чайлда-Пью значения C_{max} и AUC повышаются примерно 16-кратно и 11-кратно соответственно (см. раздел «Противопоказания»).

Исследование взаимодействия лекарственных средств. Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров, OATP1B1 и OATP1B3 транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется в качестве субстрата эфлюксного транспортера белка резистентности рака молочной железы (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина.

Таблица 1. Воздействие одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемые препараты и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Соотношение AUC&	Соотношение C_{max}&
#Циклоспорин, 5,2 мг/кг/сутки, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	8,69	10,66
#Типранавир, 500 мг дважды в сутки/ритонавир, 200 мг дважды в сутки, 7 дней	10 мг разовая доза	9,36	8,58
#Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней	8,28	22,00
#Телапреверь, 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг разовая доза	7,88	10,60

#, ‡Саквинавир, 400 мг дважды в сутки/ритонавир, 400 мг дважды в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,93	4,31
#Елбасвир 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, 13 дней	10 мг разовая доза	1,94	4,34
#Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 10 дней	40 мг разовая доза	2,12	1,70
#Кларитромицин, 500 мг дважды в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	4,54	5,38
#Дарунавир, 300 мг дважды в сутки/ ритонавир, 100 мг дважды в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,45	2,25
#Итраконазол, 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг разовая доза	3,32	1,20
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, 10 дней	20 мг разовая доза	3,29	2,17
#Фосампренавир, 700 мг дважды в сутки/ритонавир, 100 мг дважды в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,53	2,84
#Фосампренавир, 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,30	4,04

#Нелфинавир, 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	1,74	2,22
#Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг 1 раз в сутки	1,37	1,16
Дилтиазем, 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,51	1,00
Эритромицин, 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	1,33	1,38
Амлодипин, 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	1,18	0,91
Циметидин, 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель	1,00	0,89
Колестипол, 10 г 2 раза в сутки, 24 недели	40 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель	Не застосовується	0,74**
Маалокс ТС [®] , 30 мл 4 раза в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	0,66	0,67
Ефавиренз, 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг впродовж 3 дней	0,59	1,01
#Рифампин, 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном применении) †	40 мг 1 раз в сутки	1,12	2,90

#Рифампин, 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельными дозами) †	40 мг 1 раз в сутки	0,20	0,60
#Гемфиброзил, 600 мг дважды в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,35	1,00
#Фенофибрат, 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,03	1,02
#Боцепревир, 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	2,32	2,66

& Соотношение по методам лечения (одновременное применение лекарственного средства с аторвастатином по сравнению с применением аторвастатина в отдельности).

Для получения информации о клинической значимости см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

* Сообщалось о повышении AUC (соотношение AUC до 2,5) и/или C_{max} (соотношение C_{max} до 1,71) при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (750 мл – 1,2 литра в сутки или более).

** Соотношение, основанное на единичной выборке, взятой через 8-16 часов после применения дозы.

† Из-за механизма двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченный прием аторвастатина после применения рифампина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

‡ Доза комбинации препаратов саквинавир + ритонавир в данном исследовании не является клинически применяемой дозой. Повышение экспозиции аторвастатина при применении в клинических условиях, вероятно, будет больше, чем то, что наблюдалось в данном исследовании. Поэтому препарат следует с осторожностью и в самой низкой эффективной дозе.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Аторвастатин	Одновременно применяемое лекарственное средство и режим дозирования		
	Препарат/доза (мг)	Соотношение AUC	Соотношение C _{max}

80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг одноразово	1,03	0,89
80 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней	# Дигоксин, 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	1,15	1,20
40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца – норетистерон, 1 мг – этинилэстрадиол, 35 мкг	1,28 1,19	1,23 1,30
10 мг раз в сутки	Типранавир. 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир. 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	1,08	0,96
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир, 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0,73	0,82
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	0,99	0,94

Для получения информации о клинической значимости см. См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Показания

Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых

Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, Торвакард Кристалл показан для:

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии.

Для взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, препарат Торвакард Кристалл показан для:

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта.

Для взрослых пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Торвакард Кристалл показан для:

- уменьшение риска возникновения нелетального инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения летального и нелетального инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации;
- уменьшение риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью;
- уменьшение риска возникновения стенокардии.

Гиперлипидемия.

У взрослых пациентов

- Как дополнение к диете, для уменьшения повышения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией .
- Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).

- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона) в случае, когда соблюдение диеты недостаточно эффективно.
- Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например афереза ЛПНП) или если такие методы лечения недоступны.

У детей

- В качестве дополнения к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов таковы:
 - холестерин ЛПНП остается ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или
 - холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и:
- в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания или
- два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний присутствуют у пациента младенческого возраста.

Противопоказания

- Активное заболевание печени, которое может включать стойкое повышение уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии.
- Гиперчувствительность к любому из компонентов этого лекарственного средства.
- Беременность и период кормления грудью.
- Репродуктивный возраст пациентки, если не применяются контрацептивные средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Риск развития миопатии при лечении статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующих доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP 3A4) (например, кларитромицина и ингибиторов и ингибиторов C). Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Мощные ингибиторы CYP 3A4. Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение аторвастатина с мощными ингибиторами

СУР 3А4 может привести к повышению концентраций аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 1 и подробную информацию ниже). Степень взаимодействия и усиление действия зависит от изменчивости воздействия на СУР 3А4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СУР 3А4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делагирдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазолом, некоторыми противовирусными препаратами для лечения НСР). в том числе ритонавиром, лопинавиром, атазанавиром, индинавиром, даравиром). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, то следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента.

Умеренные ингибиторы СУР 3А4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 1). Одновременное применение эритромицина и статинов повышает риск развития миопатии. Исследования влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил угнетают активность СУР 3А4, поэтому одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов СУР 3А4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина и проведения клинического мониторинга состояния пациента. Клинический мониторинг состояния пациента рекомендуется проводить после начала лечения ингибитором или после коррекции его дозы.

Грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, ингибирующих СУР 3А4 и может повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови, особенно при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

Кларитромицина. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг дважды в сутки) по сравнению с применением только аторвастатина (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следовательно, пациентам, принимающим кларитромицин, следует с осторожностью применять Торвакард Кристалл в дозе выше 20 мг (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Комбинация ингибиторов протеаза. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы (см. раздел «Фармакологические

свойства»). Пациентам, принимающим типранавир + ритонавир или глекапревир + пибрентасвир, следует избегать одновременного применения препарата Торвакард Кристалл. Пациентам, принимающим лопинавир + ритонавир или симепревир, препарат Торвакард Кристалл следует применять в самой низкой эффективной дозе. Для пациентов, принимающих саквинавир + ритонавир, даранавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир или элбасвир + grazопревир, доза препарата Торвакард Кристалл не должна превышать 20 мг. При применении пациентам, принимающим нелфинавир доза препарата Торвакард Кристалл не должна превышать 40 мг, а также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга пациентов (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Итраконазол. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следовательно, пациентам, принимающим итраконазол, следует соблюдать осторожность, если доза препарата Торвакард Кристалл превышает 20 мг (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Циклоспорин. Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут по сравнению с применением только препарата Торвакард Кристалл (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения препарата Торвакард Кристалл и циклоспорина (см. раздел «Особенности применения»).

Летермовер. Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовер в дозе 480 мг/сут приводило к повышению уровня влияния аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Летепмовер является ингибитором эфлюксных транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом он повышает уровень воздействия аторвастатина. Доза препарата Торвакард Кристалл не должна превышать 20 мг/сут (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Степень опосредованных лекарственных взаимодействий CYP3A и OATP1B1/1B3 на сопутствующие препараты может быть различной при одновременном применении летермовира с циклоспорином. Применение препарата Торвакард Кристалл не рекомендуется пациентам, принимающим летермовер одновременно с циклоспорином.

Глекапревир и пибрентасвир, элбасвир и grazопревир. Сопутствующее применение глекапревира и пибрентавира или элбасвира и grazопревира может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенному риску миопатии.

При одновременном применении глекапревира и пибрентавира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 8,3 раза частично через BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирование, поэтому не рекомендуется одновременное применение препарата Торвакард Кристал пациентам, сопутствующим .

При одновременном применении элбасвира и grazопревира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 1,9 раза частично из-за BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирования, поэтому доза препарата Торвакард Кристалл не должна превышать 20 мг в сутки. , содержащие элбасвир и grazопревир (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Медицинские рекомендации по применению взаимодействующих лекарственных средств подведены в таблице 3 (см. также разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Таблица 3. Взаимодействия лекарственных средств, связанных с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза

Взаимодействующие препараты	Медицинские рекомендации по применению
Циклоспорин, типранавир + ритонавир, глекапревир + пибрентасвир, летермовир при одновременном применении с циклоспорином	Избегать применения аторвастатина
Кларитромицин, итраконазол, саквинавир + ритонавир*, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир, элбасвир + grazопревир, летермовир	Не превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки
Нелфинавир	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки

Лопинавир + ритонавир, симепревир, производные фибриновой кислоты, эритромицин, азольные противогрибковые средства, липидомодифицирующие дозы ниацина, колхицин	Применять с осторожностью и в минимальной необходимой дозе
--	---

* Применять с осторожностью и в минимальной эффективной дозе.

Гемфиброзил. В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфибросилом следует избегать совместного применения препарата Торвакард Кристалл с гемфибросилом (см. раздел «Особенности применения»).

Другие фибраты. Поскольку известно, что риск развития миопатии при лечении ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, Торвакард Кристалл следует применять с осторожностью при совместном назначении с другими фибратами (см. Особенности применения).

Ниацин. Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц может увеличиваться при применении препарата в комбинации с ниацином, следовательно, при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы Торвакарда Кристалла (см. раздел «Особенности применения»).

Рифампин или другие индукторы цитохрома P450 3A4. Одновременное применение препарата с индукторами цитохрома P450 3A4 (например, эфавиренз, рифампин) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Из-за механизма двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение препарата Торвакард Кристалл с рифампином, поскольку было показано, что отсроченный прием препарата после введения рифампина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазема гидрохлорид. Одновременный прием аторвастатина (40 мг) и дилтиазема (240 мг) повышает концентрацию аторвастатина в плазме крови.

Циметидин. В результате проведенных исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

Антациды. Одновременный пероральный прием аторвастатина и суспензии антацидного препарата, содержащего гидроксид магний и алюминия, снижает концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не изменялось.

Колестипол. Концентрация аторвастатина в плазме крови была ниже (соотношение концентрации аторвастатина 0,74) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышало эффект, дающий прием каждого из этих препаратов отдельно.

Азитромицин. Одновременное назначение аторвастатина (10 мг 1 раз в сутки) и азитромицина (500 мг 1 раз в сутки) не сопровождалось изменениями концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспорта. Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин, леретмовир) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина (см. таблицу 1). Влияние угнетения накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведение клинического мониторинга эффективности аторвастатина (см. таблицу 1).

Эзетимиб. Применение эзетимиба как монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Таким образом, при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск развития этих явлений увеличивается. Рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Фузидовая кислота. При одновременном применении фузидовой кислоты со статинами может повышаться риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза. Механизм этого взаимодействия (является ли он фармакодинамическим или фармакокинетическим, или обоих видов одновременно) на сегодняшний день неизвестен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших комбинацию этих препаратов.

Если необходимо применение фузидовой кислоты, следует прекратить применение аторвастатина на весь период применения фузидовой кислоты (см. раздел «Особенности применения»).

Дигоксин. При одновременном применении многократных доз аторвастатина и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются (см. раздел Фармакокинетика). Следует должным образом контролировать состояние пациентов, принимающих дигоксин.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение аторвастатина с пероральными контрацептивами повышало значение AUC для норэтистерона и

этинилэстрадиола (см. раздел «Фармакологические свойства»). Это следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей Торвакард Кристалл.

Варфарин. Аторвастатин не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время при применении пациентам, которые проходили длительное лечение варфарином.

Колхицын. При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому следует с осторожностью назначать аторвастатин с колхицином.

Прочие лекарственные средства. Клинические исследования показали, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных препаратов и его применение в ходе эстрогенозаместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследований взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

Особенности применения

Скелетные мышцы. Поступали редкие сообщения о случаях рабдомиолиза с ОПН вследствие миоглобинурии при применении аторвастатина и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек может являться фактором риска развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном мониторинге для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

Аторвастатин, как и другие препараты группы статинов, иногда вызывает миопатию, определяемую как боли в мышцах или слабость мышц в сочетании с повышением показателей креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Одновременное применение более высоких доз аторвастатина с определенными лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СYP 3A4 (например, кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ и вируса гепатита С) повышает риск миопатии/рабдомиолиза.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) – аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия выявляет некротизирующую миопатию без значительного воспаления; При применении иммуносупрессивных средств

наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать у любого пациента с диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неизвестной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры или если признаки и симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема аторвастатина. Лечение препаратом следует прекратить при значительном повышении уровня КФК, диагностировании или подозрении на миопатию.

Риск миопатии во время лечения препаратами этого класса повышается при одновременном применении лекарственных средств, указанных в таблице 3. мониторить состояние пациентов по поводу любых проявлений боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в течение начальных месяцев терапии и в течение любого из периодов титрования дозы в направлении увеличения любого из препаратов. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме вышеупомянутых лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В таких ситуациях может рассматриваться целесообразность периодического определения КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить случаи тяжелой миопатии.

Сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, при одновременном применении аторвастатина с колхицином, поэтому аторвастатин с колхицином следует назначать пациентам с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терапию препаратом Торвакард Кристалл следует временно или полностью прекратить в случае острого, серьезного состояния, что указывает на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например тяжелой острой инфекции, гипотензии, хирургической операции, травмы, тяжелых метаболических, энд. и электролитических расстройств, а также неконтролируемых судом).

Нарушение функции печени. Было показано, что статины, как и другие гиполипидемические терапевтические средства, ассоциируются с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Устойчивое повышение (более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы, возникшее в 2 раза или более) уровней сывороточных трансаминаз наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших аторвастатин во время клинических исследований. Частота этих

отклонений от нормы составляла 0,2%, 0,2%, 0,6% и 2,3% для доз препарата 10, 20, 40 и 80 мг соответственно.

Во время клинических исследований у одного пациента развилась желтуха. Повышенные показатели функциональных проб печени (ФПП) у других пациентов не были связаны с желтухой или другими клиническими симптомами. После уменьшения дозы, перерыва в применении препарата или прекращения его применения уровни трансаминаз возвращались к уровням перед лечением или приблизительно к этим уровням без остаточных явлений. 18 из 30 пациентов с устойчивым повышением показателей функциональных проб печени продолжали лечение аторвастатином в меньших дозах.

Перед тем как начинать терапию аторвастатином, рекомендуется получить результаты анализов ферментов печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Поступали редкие пострегистрационные сообщения о случаях летальной и нелетальной печеночной недостаточности у пациентов, принимающих препараты группы статинов, в том числе аторвастатин. При серьезном поражении печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время применения аторвастатина следует немедленно прекратить лечение. Если не определена альтернативная этиология, не следует повторно начинать лечение препаратом.

Торвакард Кристалл следует с осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Торвакард Кристалл противопоказан при активном заболевании печени или устойчивом повышении уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. «Противопоказания»).

Эндокринная функция. Сообщалось о повышении уровня HbA1c и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию надпочечниковых стероидов и/или гонадных стероидов. Клинические исследования показали, что аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола в плазме крови и не нарушает адреналовый резерв. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовалось у достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом препарат влияет и вообще влияет на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в предменопаузальный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, таких как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Применение пациентам с недавними случаями инсульта или транзиторной ишемической атаки. При post-hoc анализе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Предотвращение инсульта путем резкого уменьшения уровней холестерина), во время которого аторвастатин в дозе 80 мг в противовес плацебо применяли 4731 пациенту без ишемической болезни сердца. инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение предыдущих 6 месяцев, наблюдалась большая частота случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших Торвакард Кристалл в дозе 80 мг, по сравнению с группой плацебо (55 случаев, 2,3%, в группе аторвастатина по сравнению с 33 выпадками). , 1,4%, в группе плацебо, ср.: 1,68, 95% ДИ: 1,09, 2,59; Частота случаев летального геморрагического инсульта была подобна во всех группах лечения (17 и 18 для групп аторвастатина и плацебо соответственно). Частота случаев нелетального геморрагического инсульта была значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин (38, 1,6%) по сравнению с группой плацебо (16, 0,7%). Некоторые начальные характеристики, включая наличие геморрагического и лакунарного инсульта при включении в исследование, ассоциировались с более высокой частотой случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших аторвастатин (см. раздел «Побочные реакции»).

Среди 39828 пациентов, получавших аторвастатин в клинических исследованиях, 15813 (40%) пациентов в возрасте от 65 лет, а 2800 (7%) пациентов в возрасте от 75 лет. Не наблюдалось никакого общего различия в безопасности и эффективности препарата между этими пациентами и младшими пациентами, так же, как не было зарегистрировано никаких различий в ответе на лечение между пациентами пожилого возраста и младшими пациентами согласно другому клиническому опыту, однако нельзя исключать большую чувствительность некоторых старших пациентов. Поскольку старший возраст (более 65 лет) является фактором склонности к миопатии, следует с осторожностью назначать аторвастатин пациентам пожилого возраста.

Печеночная недостаточность. Аторвастатин противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая устойчивое повышение уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

До начала лечения. Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень УК при:

- нарушении функции почек;

- гипофункция щитовидной железы;
- наследственных расстройств мышечной системы в семейном или личном анамнезе;
- перенесенных в прошлом случаях токсического воздействия статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и/или злоупотреблении алкоголем.

Для пациентов пожилого возраста (более 70 лет) необходимость проведения указанных мероприятий следует оценивать с учетом других факторов склонности к развитию рабдомиолиза.

Повышение уровня препарата в плазме крови возможно, в случае взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») и применение особым популяциям пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»), в том числе пациентам с наследственными болезнями .

В таких случаях рекомендуется оценивать соотношение рисков и ожидаемой пользы от лечения и проводить клинический мониторинг состояния пациентов. Если до начала лечения уровня УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

Измерение уровня креатинкиназы. Уровень креатинкиназы (КК) не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня КК, поскольку это может осложнить интерпретацию результатов. Если на исходном уровне наблюдается значительное повышение УК (превышение ВМН более чем в 5 раз), то через 5-7 дней необходимо провести повторное определение для подтверждения результата.

Во время лечения. Пациенты должны знать о необходимости немедленно сообщать о развитии боли в мышцах, судорогах или слабостях, особенно когда они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

При появлении этих симптомов при лечении аторвастатином необходимо определить уровень УК у этого пациента. Если уровень УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

Целесообразность прекращения лечения также следует рассмотреть, если повышение уровня УК не достигает пятикратного превышения ВМН, но симптомы со стороны мышц имеют тяжелый характер и ежедневно становятся причиной неприятных ощущений.

После исчезновения симптомов и нормализации уровня УК можно рассмотреть возможность восстановления лечения аторвастатином или начала лечения альтернативным статином при условии применения минимальной дозы препарата и тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня УК (превышение ВМН более чем в 10 раз) или установлен диагноз рабдомиолиза (или подозрение на развитие рабдомиолиза).

Одновременное применение с другими лекарственными средствами. Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Примерами таких препаратов являются мощные ингибиторы СYP 3A4 или транспортных белков: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе, ритона, вина, вина. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фибровой кислоты, боцепревиром, эритромицином, ниацином и есетимибом, телапревиром или с комбинацией телапревира/ритонавира также возрастает риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие лекарственные средства (не взаимодействующие с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

Если необходимо одновременное лечение аторвастатином и упомянутыми препаратами, следует тщательно взвесить пользу и риск такого лечения. Если пациенты принимают лекарства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина до минимальной. Кроме того, при применении мощных ингибиторов СYP 3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациентов.

Аторвастатин нельзя назначать одновременно с системно фузидовой кислотой или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. Пациентам, которым системное применение фузидовой кислоты считается необходимым, лечение статинами следует приостановить на весь период применения фузидовой кислоты. У пациентов, получавших фузидовую кислоту и статины в комбинации, были зарегистрированы случаи рабдомиолиза (в том числе летальные) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения каких-либо симптомов слабости, боли или болезненной чувствительности в

мышцах.

Терапию статинами можно продлить через 7 дней после получения последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных обстоятельствах, когда требуется длительное системное применение фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения препарата Торвакард Кристалл и фузидовой кислоты следует рассматривать только в индивидуальном порядке и осуществлять под тщательным наблюдением врача.

Интерстициальная заболелание легких. Во время лечения некоторыми статинами (особенно при длительном лечении) были описаны исключительные случаи развития интерстициальной болезни легких. К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение самочувствия (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить лечение статинами.

Наполнители. В состав препарата Торвакард Кристалл входит лактоза. Этот препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы. Терапия липидомодифицирующими препаратами должна быть одной из составляющих комплексной терапии для пациентов со значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов из-за гиперхолестеринемии. Медикаментозная терапия рекомендуется как дополнение к диете, когда диета, ограничивающая потребление насыщенных жиров и холестерина, а также применение других немедикаментозных мер были недостаточными. Пациентам с ишемической болезнью сердца или несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца прием препарата Торвакард Кристалл можно начать одновременно с соблюдением диеты.

Ограничение применения. Аторвастатин не был исследован при условии, что основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов является повышение уровня хиломикронов (типы I и V по классификации Фредриксона).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Оказывает очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Оценка рисков. Аторвастатин противопоказан беременным женщинам, поскольку не установлена безопасность его применения беременным и отсутствует явная польза приема липидоснижающих препаратов во время беременности. Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, возможно, синтез других биологически активных веществ, производных холестерина, Торвакард Кристалл может вредно влиять на плод. Прием препарата Торвакард Кристалл следует прекратить, как только установлена беременность (см. раздел «Противопоказания»).

Расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей для указанной популяции неизвестен. В общей популяции США расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей при клинически признанных беременностях составляет 2-4% и 15-20% соответственно.

Контрацепция

Торвакард Кристалл может наносить вред плоду при применении беременной женщиной. Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о необходимости эффективной контрацепции при лечении препаратом.

Клинические данные

Ограниченные опубликованные данные обсервационных исследований, метаанализов и клинических случаев применения аторвастатина кальция не показали повышенного риска возникновения серьезных врожденных мальформаций или выкидышей.

Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Проспективное наблюдение примерно 100 случаев беременности у женщин, лечившихся симвастатином или ловастатином, показало, что частота случаев врожденных аномалий плода, выкидышей и внутриутробных смертей/мертворождений не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Количество случаев достаточно, чтобы исключить ≥ 3 -4-кратное повышение врожденных аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. У 89% беременных, за которыми вели проспективное наблюдение, лечение препаратом начиналось до беременности и прекращалось во время I триместра после выявления беременности.

Период кормления грудью. Аторвастатин противопоказан при кормлении грудью. Отсутствует информация о влиянии препарата на кормящего грудью ребенка или на лактацию. Неизвестно, проникает ли аторвастатин в грудное молоко, однако известно, что другое лекарственное средство этого класса попадает в грудное молоко. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные побочные реакции у грудных детей, женщинам, требующим лечения аторвастатином, не следует кормить грудью (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия. Рекомендуемая начальная доза Торвакарда Кристалл составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, нуждающихся в значительном снижении уровня холестерина ЛПНП (более 45%), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозовый диапазон препарата Торвакард Кристалл находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любое время и независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающая доза препарата Торвакард Кристалл следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и/или после титрования дозы Торвакард Кристалл следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов младенческого возраста (возрастом от 10 до 17 лет). Рекомендуемая начальная доза Торвакард Кристалл составляет 10 мг/сут; нормальный диапазон доз составляет от 10 до 20 мг перорально один раз в сутки. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью лечения. Корректировку дозы следует проводить с интервалом 4 недели или более.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Доза препарата Торвакард Кристалл для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Торвакард Кристалл следует использовать в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферезу ЛПНП) или если гиполипидемические методы лечения недоступны.

Одновременная гиполипидемическая терапия. Торвакард Кристалл можно применять с секвестрантами желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует назначать с осторожностью (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дозировка для пациентов с нарушением функции почек. Заболевание почек не влияет ни на концентрацию в плазме крови, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении препарата Торвакард Кристалл; следовательно, корректировка дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

Дозировка для пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол, летермовир или определенные ингибиторы протеаз. Следует избегать лечения аторвастатином пациентов, принимающих циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир или ингибиторы протеазы вируса гепатита С глекапревир + пибрентасвир, или летермовир при одновременном применении с циклоспорином. Пациентам с ВИЧ, принимающим лопинавир + ритонавир, аторвастатин следует применять в самой низкой эффективной дозе. Пациентам, принимающим кларитромицин, итраконазол, элбасвир + grazoprevir, или пациентам с ВИЧ, принимающим комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир или летермовир, терапевтическую дозу препарата Торвакард также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для обеспечения наименьшей эффективной дозы препарата Торвакард Кристалл. Пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревира, лечение аторвастатином следует ограничить дозой до 40 мг. При сопутствующем назначении аторвастатина с другими ингибиторами протеаз рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения наименьшей эффективной дозы Торвакарда Кристалла (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Безопасность и эффективность применения аторвастатина установлены для детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к диете для снижения общего холестерина, уровня ЛПНП и уровня аполипопротеина В, когда после адекватной попытки диетотерапии отмечаются:

- холестерин ЛПНП ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или
- холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и
- в семейном анамнезе имеется семейная гиперхолестеринемия или ранние сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой или второй степени или

- присутствуют два или более других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению препарата Торвакард Кристалл подтверждено на основе исследований:

- Плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 6 месяцев с участием 187 ребят после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет. Пациенты, получавшие лечение аторвастатином в дозе 10 мг или 20 мг ежедневно, имели в целом подобный профиль побочных реакций у пациентов, получавших плацебо. В этом узком контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния препарата на рост или половое созревание у парней или на длительность менструального цикла у девушек.
- Трехлетнее открытое неконтролируемое исследование с участием 163 детей в возрасте от 10 до 15 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, для которых подбирали дозу для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП < 130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безопасность и эффективность применения аторвастатина при снижении холестерина ЛПНП обычно соответствуют показателям, которые наблюдались у взрослых пациентов, несмотря на ограничение плана неконтролируемого исследования.

Необходима консультация девушек после начала менструаций по поводу контрацепции, если это уместно для пациента.

Долгосрочная эффективность терапии аторвастатином, начатой в детстве для уменьшения заболеваемости и смертности во взрослом возрасте, не установлена.

Безопасность и эффективность терапии аторвастатином не установлена для детей младше 10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Клиническая эффективность препарата в дозах до 80 мг/сут в течение 1 года была оценена в неконтролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в которое было включено 8 детей.

Передозировка

Специфического лечения передозировки аторвастатином нет. При передозировке пациента следует лечить симптоматически и при необходимости применять поддерживающие меры. Из-за высокой степени связывания

препарата с белками плазмы следует ожидать значительного повышения клиренса аторвастатина с помощью гемодиализа.

Побочные реакции

В связи с тем, что клинические исследования проводятся в различных условиях, частоту возникновения побочных реакций, наблюдаемых во время клинических исследований лекарственного средства, нельзя непосредственно сравнивать с показателями, полученными во время клинических исследований другого препарата, и они могут не отражать показатели частоты, наблюдаемые в клинической практике.

В базе данных плацебо-контролируемого клинического исследования препарата аторвастатина среди 16066 пациентов (8755 получали аторвастатин и 7311 получали плацебо; возрастной диапазон 10-93 года, 39% женщин, 91% европеоидной расы, 3% негроидной расы другие) с медианой лечения, составлявшей 53 недели, 9,7% пациентов, получавших аторвастатин, и 9,5% пациентов, получавших плацебо, прекратили применение препарата из-за нежелательных реакций, независимо от причинной связи с препаратом. Пять наиболее распространенных нежелательных реакций у пациентов, получавших лечение аторвастатином, которые приводили к прекращению применения препарата и встречались с частотой выше, чем в группе плацебо, были: миалгия (0,7%), диарея (0,5%) тошнота (0,4%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (0,4%) и печеночных ферментов (0,4%).

У пациентов, получавших лечение аторвастатином в плацебо-контролируемых исследованиях (n=8755), чаще всего наблюдались такие нежелательные реакции (частота случаев 2% или более и выше, чем в группе плацебо), независимо от причинной связи: назофарингит (8,3%), артралгия (6,9%), диарея (6,8%), боль в конечностях (6,0%) и инфекция мочевыводящих путей (5,7%).

В таблице 4 суммируется частота клинических нежелательных реакций, независимо от причинной связи, зарегистрированных у 2% пациентов или более и с частотой выше, чем в группе плацебо, у пациентов, получавших лечение препаратом аторвастатином (n=8755), по данным 17 плацебо-контролируемых исследований.

Таблица 4. Клинические побочные реакции, возникающие у 2% пациентов и более, получавших лечение любой дозой аторвастатина, и с частотой выше, чем в группе плацебо, независимо от причинной связи (% пациентов).

Побочная реакция	Любая доза N=8755	10 мг N=3908	20 мг N=188	40 мг N=604	80 мг N=4055	Плацебо N=7311
Назофарингит	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
Артралгия	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Диарея	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Боль в конечностях	6,	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Инфекция мочевыводящих путей	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
Диспепсия	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
Тошнота	4	3,7	3,7	7,1	3,9	3,5
Мышечно-скелетная боль	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Мышечные спазмы	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
Миалгия	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Бессонница	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Фаринголарингеальная боль	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

К другим побочным реакциям, о которых сообщалось во время плацебо-контролируемых исследований, относятся:

общие нарушения: ощущение недомогания, пирексия;

со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечный дискомфорт, отрыжка, метеоризм, гепатит, холестаз;

со стороны скелетно-мышечной системы: мышечно-скелетная боль, повышенная утомляемость мышц, боли в шее, опухание суставов, тендинопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия);

со стороны метаболизма и питания: повышение трансаминаз, отклонение от нормы функциональных проб печени; повышение уровня щелочной фосфатазы в крови; повышение активности креатинфосфокиназы; гипергликемия;

со стороны нервной системы: кошмарные сновидения;

со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение;

со стороны кожи и ее придатков: крапивница;

со стороны органов зрения: нечеткость зрения, нарушение зрения;

со стороны органов слуха и равновесия: шум в ушах;

со стороны мочеполовой системы: лейкоцитурия;

со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Частоту возникновения побочных реакций определяли следующим образом: часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Нарушения функции нервной системы: часто: головная боль; нечасто: головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; редко: периферические нейропатии.

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта часто: запор; нечасто: панкреатит, рвота.

Нарушение функции скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: боли в суставах, боли в спине; редко: миопатия, миозит, рабдомиолиз.

Общие нарушения: редко: астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость.

Нарушения метаболизма и питания: редко: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

Нарушения функции печени и желчного пузыря: очень редко: печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и соединительной ткани: нечасто: кожная сыпь, зуд, алопеция; редко: ангионевротический отек, буллезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: боль в горле и гортани.

Расстройства крови и лимфатической системы: редко: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто: аллергические реакции; очень редко: анафилаксия.

Расстройства органов зрения: редко: затуманивание зрения.

Изменения результатов лабораторных анализов часто: отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови; редко: положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не нуждались в вмешательстве или лечении.

Клинически значимое повышение активности трансаминаз сыворотки крови (превышение верхнего предела нормы более чем в 3 раза) наблюдалось у 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Это повышение носило дозозависимый характер и было обратимо у всех пациентов.

У 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдали рост активности креатинкиназы сыворотки крови, более чем в 3 раза превышающий верхний предел нормы. Это совпадает с наблюдениями при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ходе клинических исследований. У 0,4% пациентов, получавших аторвастатин, наблюдались уровни, превышающие верхнюю границу нормы более чем в 10 раз.

Побочные реакции, возникшие в ходе клинических исследований: инфекция мочевыводящего тракта, сахарный диабет, инсульт.

В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), которое включало 10305 участников (возрастной диапазон 40-80 лет, 19% женщин; 94,6% представителей европеоидной расы, 2,6% представителей негроидной расы, 1,5% южно-азиатского происхождения и 1,3% смешанного происхождения/других), получавших лечение аторвастатином в дозе 10 мг ежедневно (n=5168) или плацебо (n=5137), профиль безопасности и переносимости препарата у пациентов, получавших аторвастатин, был сравнимым с таковым в группе плацебо в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 3,3 года.

В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), которое включало 2838 пациентов (в возрастном диапазоне 39-77 лет, 32% женщин; 94,3% представителей европеоидной расы, 2,4% южно-азиатского происхождения, 2,3% афро-карибского происхождения и 1% других) с сахарным диабетом II типа, получавших лечение аторвастатином в дозе 10 мг в сутки (n=1428) или плацебо (n=1410), не наблюдалось никакой разницы в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами лечения в период последующего наблюдения с медианой

продолжительности 3,9 года. Ни о каких случаях рабдомиолиза не сообщалось.

В исследовании TNT (Treating to New Targets Study), которое включало 10001 пациента (возрастной диапазон 29-78 лет, 19% женщин; 94,1% представителей европеоидной расы, 2,9% представителей негроидной расы, 1,0% представителей монголоидной расы и 2,0% других) с клинически выраженной ишемической болезнью сердца, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/н (5006) или аторвастатин в дозе 80 мг/сут (n=4995), наблюдались более серьезные нежелательные реакции и случаи прекращения применения препарата из-за нежелательных реакций в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина (92, 1,8%; 497, 9,9% соответственно), по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы препарата (69, 1,4%; 404, 8,1% соответственно), в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,9 года. Устойчивые повышения уровня трансаминаз (в 3 раза или выше верхнего предела нормы, дважды в течение 4-10 дней) наблюдались у 62 (1,3%) человек, получавших аторвастатин в дозе 80 мг и у 9 (0,2%) лиц, получавших аторвастатин в дозе 10 мг. Повышение уровней УК (в 10 раз или выше верхнего предела нормального диапазона) было в целом низким, но было более высоким в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина (13, 0,3 %), по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы аторвастатина. (6,0,1%).

В исследовании IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering Study), которое включало 8888 пациентов (в возрастном диапазоне 26-80 лет, 19% женщин; 99,3% представителей европеоидной расы, 0,4% представителей монголов 3 % представителей негроидной расы и 0,04 % других), получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут (n=4439) или симвастатин в дозе 20-40 мг/сут (n=4449), не наблюдалось никакого различия в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами лечения в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,8 года.

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), которое включало 4731 пациента (возрастной диапазон 21-92 года, 40% женщин; 93,3% представителей европеоидной расы, 3,0% представителей негроидной расы, 0,6% представителей монголоидной расы и 3,1% других) без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, получавших аторвастатин в дозе 80 мг (n=2365) или плацебо (n=2366), в течение периода последующего наблюдения с медианой длительности 4,9 года наблюдалась более высокая частота случаев устойчивого повышения уровня печеночных трансаминаз (в 3 раза или более выше верхнего

предела нормы дважды в течение 4-10 дней) в группе пациентов, получавших аторвастатин (0,9%) по сравнению с группой плацебо (0,1%). Случаи повышения уровня креатинкиназы (в 10 раз выше верхнего предела нормы) были редкими, но наблюдались чаще в группе пациентов, получавших аторвастатин (0,1%), чем в группе плацебо (0,0%). Сахарный диабет был зарегистрирован как нежелательная реакция у 144 пациентов (6,1%) группы, получавшей аторвастатин, и у 89 пациентов (3,8%) группы плацебо (см. раздел «Особенности применения»).

При post-hoc анализе продемонстрировано, что аторвастатин в дозе 80 мг уменьшал частоту ишемического инсульта (218 с 2365, 9,2%, против 274 с 2366, 11,6%) и повышал частоту геморрагического инсульта (55 с 2365, 2,3%, против 33 из 2366, 1,4%) по сравнению с плацебо. Частота летального геморрагического инсульта была сходной между группами (17 случаев в группе аторвастатина по сравнению с 18 случаями в группе плацебо). Частота случаев нелетального геморрагического инсульта значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин (38 случаев нелетального геморрагического инсульта) по сравнению с группой плацебо (16 случаев нелетального геморрагического инсульта). Оказалось, что пациенты, поступившие в исследование с геморрагическим инсультом в анамнезе, получили повышенный риск геморрагического инсульта (7 (16%) аторвастатина против 2 (4%) плацебо).

Значительных отличий между группами лечения по летальности по всем причинам не наблюдалось: 216 (9,1%) в группе, получавшей аторвастатин в дозе 80 мг/сут, против 211 (8,9%) в группе плацебо. Часть пациентов, умерших от сердечно-сосудистой патологии, была численно меньше в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг (3,3%), чем в группе плацебо (4,1%). Часть пациентов, умерших не из-за сердечно-сосудистой патологии, была численно большей в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг (5,0%), чем в группе плацебо (4,0%).

Побочные реакции при клинических исследованиях применения аторвастатина у детей

Во время 26-недельного контролируемого исследования у ребят после начала менструаций с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (в возрасте от 10 до 17 лет) (n = 140, 31 % – женского пола; 92 % – представители европеоидной расы, – представители негроидной расы, 1,6 % – представители монголоидной расы и 4,8 % – представители других этнических групп) профиль безопасности и переносимости аторвастатина в дозе от 10 мг до 20 мг в сутки в качестве дополнения к диете для снижения общего холестерина, уровня холестерина ЛПНП и уровня аполипопротеина В был в целом подобным профилю плацебо.

Опыт послерегистрационного применения препарата. В течение пострегистрационного применения аторвастатина были обнаружены нижеперечисленные побочные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается на добровольной основе от популяции неизвестной численности, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением препарата.

К побочным реакциям, связанным с лечением аторвастатином, зарегистрированным после выхода препарата на рынок, независимо от оценки причинно-следственной связи, относятся реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в том числе экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса и токсический эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, миозит, повышенная утомляемость, разрыв сухожилия, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия, панкреатит и интерстициальная болезнь легких.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии, связанной с применением статинов (см. «Особенности применения»).

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных расстройствах (такие как потеря памяти,nesia, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные нарушения были зарегистрированы при применении всех статинов, они не относились к категории серьезных побочных реакций и были обратимы после прекращения приема статинов; время до начала проявления симптома (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения симптома (медиана продолжительности составляла 3 недели) было разным.

При использовании некоторых статинов были описаны следующие побочные явления: расстройство половой функции; исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно во время длительного лечения.

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщалось о нижеперечисленных побочных реакциях.

Нарушения функции кровеносной и лимфатической систем: тромбоцитопения.

Нарушения функции иммунной системы: аллергические реакции, анафилаксия (в том числе анафилактический шок).

Нарушения метаболизма и питания: увеличение массы тела.

Нарушения функции нервной системы: головные боли, гипестезия, дисгевзия.

Расстройства желудочно-кишечного тракта: боли в животе.

Нарушение функции органов слуха и лабиринта: шум в ушах.

Кожа и подкожная ткань: крапивница.

Нарушение функции скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, боли в спине.

Общие нарушения: боль в груди, периферический отек, недомогание, усталость.

Изменения результатов лабораторных анализов: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности креатинфосфокиназы крови.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Не требует специальных условий хранения.

Упаковка

По 15 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Зентива».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.