



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
ТОРВАКАРД®  
TORVACARD**

**Регистрационный номер:** Б-250-95 №48508

**Торговое название препарата:** ТОРВАКАРД®

**Действующее вещество (МНН):** аторвастатин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

**Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:**

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

**Вспомогательные вещества:**

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

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

**Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:**

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

**Вспомогательные вещества:**

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

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

**Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит:**

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

**Вспомогательные вещества:**

**ядро:** магния оксид - 56,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 280,000 мг; лактозы моногидрат - 105,200 мг; кроскармеллоза натрия - 18,000 мг; гипролоза низкозамещенная - 56,000 мг; кремния диоксид коллоидный - 2,000 мг; магния стеарат - 2,800 мг;

**пленочная оболочка:** гипромеллоза 2910/5 - 14,000 мг, макрогол 6000 - 2,400 мг, титана диоксид - 1,400 мг, тальк - 0,200 мг.

**Описание:** от белого до почти белого цвета овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор

**Код АТХ:** С10АА05

**Фармакологические свойства**

Гиполипидемическое средство из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стеролов, включая холестерин. Триглицериды (ТГ) и холестерин в печени включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются в периферические ткани. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) образуются из ЛПОНП в ходе взаимодействия с рецепторами ЛПНП.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеинов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, синтеза холестерина в печени и увеличения

числа „печеночных“ рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Снижает образование ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов. Снижает концентрацию ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими средствами. Снижает концентрацию общего холестерина на 30-46%, ЛПНП – на 41-61%, аполипопротеина В – на 34-50% и ТГ – на 14-33%; вызывает повышение концентрации холестерина-ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) и аполипопротеина А. Дозозависимо снижает концентрацию ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

### Фармакокинетика

Абсорбция – высокая. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 1-2 ч,  $C_{max}$  у женщин выше на 20%, площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) – ниже на 10%;  $C_{max}$  у больных алкогольным циррозом печени в 16 раз, AUC - в 11 раз выше нормы.

Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение холестерина ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи. Концентрация аторвастатина при применении в вечернее время ниже, чем в утреннее (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата.

Биодоступность – 12%, системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и при «первом прохождении» через печень.

Средний объем распределения – 381 л, связь с белками плазмы крови – 98%. Метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов СУР3А4, СУР3А5 и СУР3А7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и пара-гидроксилированных производных, продуктов бета-окисления). *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выводится через кишечник с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции).

Период полувыведения – 14 ч. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется около 20-30 ч благодаря наличию активных метаболитов. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Не выводится в ходе гемодиализа.

### Показания к применению

- В сочетании с диетой для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина/ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов и повышения уровня холестерина ЛПВП у больных с первичной гиперхолестеринемией, гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIa и IIb по Фредриксону);
- В сочетании с диетой для лечения больных с повышенными сывороточными уровнями триглицеридов (тип IV по Фредриксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредриксону), у которых диетотерапия не дает адекватного эффекта;
- Для снижения концентрации общего холестерина и холестерина/ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, когда диетотерапия и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными.

(в качестве дополнения к гиполипидемической терапии, в т.ч. аутогемотрансфузии очищенной от ЛПНП крови);

- Заболевания сердечно-сосудистой системы (у пациентов, имеющих повышенные факторы риска возникновения ИБС – пожилой возраст старше 55 лет, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, перенесенный инсульт, гипертрофия левого желудочка, протеин-/альбуминурия, ИБС у ближайших родственников), в т.ч. на фоне дислипидемии – вторичная профилактика с целью снижения суммарного риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в процедуре реваскуляризации.

#### Способ применения и дозы

Перед назначением ТОРВАКАРДа больному необходимо рекомендовать стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать в течение всего периода терапии.

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

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

#### *Первичная гиперхолестеринемия и смешанная гиперлипидемия*

В большинстве случаев бывает достаточно назначения дозы 10 мг препарата ТОРВАКАРД® 1 раз в сутки. Существенный терапевтический эффект наблюдается через 2 недели, как правило, и максимальный терапевтический эффект обычно наблюдается уже через 4 недели. При длительном лечении этот эффект сохраняется.

При определении цели лечения можно использовать нижеследующие рекомендации.

#### А. Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину, (США).

Диагностированный атеросклероз сосудов*	Наличие еще 2 или более факторов риска**	Холестерин/ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)	
		Исходная концентрация	Минимальная цель
Нет	Нет	≥ 190(≥4.9)	<160 (<4.1)
Нет	Да	≥ 160(≥4.1)	<130 (<3.4)
Да	Да или Нет	≥130*** (≥3.4)	≤100 (≤2.6)

\*ИБС или атеросклероз периферических сосудов (включая поражение сонных артерий, сопровождающееся клиническими симптомами).

\*\*Включают в себя следующие: возраст (мужчины ≥45 лет, женщины ≥55 лет или ранняя менопауза, при которой не проводится заместительная терапия эстрогенами), случаи раннего развития ИБС у родственников, курение, артериальная гипертензия, подтвержденный уровень холестерина/ЛПВП <35 мг/дл (<0,91 ммоль/л) и сахарный диабет. Следует вычесть один фактор риска, если уровень холестерина/ЛПВП составляет ≥60 мг/дл (≥1.6 ммоль/л).

\*\*\*У больных с ИБС с уровнем холестерина/ЛПНП от 100 до 129 мг/дл вопрос о назначении лекарственной терапии решается врачом с учетом клинического опыта.

#### Б. Рекомендации Европейского общества атеросклероза (EAS) относительно диагностики и лечения нарушений метаболизма

*Цели гиполипидемической терапии Европейского общества атеросклероза.*

У больных с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение уровня холестерина/ЛПНП < 3 ммоль/л (или <115 мг/дл) и общего холестерина <5 ммоль/л (или <190 мг/дл).

#### **В. Национальные рекомендации по лечению.**

##### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.*

В исследовании у **взрослых** больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией терапия аторвастатином в дозе 80 мг в большинстве случаев привела к снижению уровня холестерина/ЛПНП более чем на 15% (18–45%).

Применение препарата у **больных с почечной недостаточностью и заболеваниями почек** не оказывает влияние на уровень аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания холестерина/ЛПНП при его применении, поэтому изменение дозы препарата не требуется.

При применении препарата у **пожилых пациентов** различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.

#### **Побочные действия**

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения):

очень часто – более 1/10,

часто – от более 1/100 до менее 1/10,

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

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

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

*Со стороны центральной нервной системы:* часто – головная боль, астения, бессонница; нечасто – головокружение, сонливость, кошмарные сновидения, амнезия, депрессия, периферическая нейропатия, атаксия, гипестезии, парестезии.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто – тошнота, рвота, запор или диарея, метеоризм, гастралгия, боль в животе; нечасто – анорексия или повышение аппетита, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* очень часто – миалгия; артралгия; нечасто – миопатия; редко – миозит, рабдомиолиз, боль в спине, судороги икроножных мышц ног.

*Аллергические реакции:* часто – кожный зуд, сыпь; нечасто – крапивница; очень редко – ангионевротический отек, анафилактический шок, буллезные высыпания, полиформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

*Лабораторные показатели:* нечасто – гипергликемия, гипогликемия, повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

*Прочие:* часто – боль в груди, периферические отеки; нечасто – импотенция, алопеция, шум в ушах, увеличение массы тела, недомогание, слабость, тромбоцитопения, вторичная почечная недостаточность.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы при применении некоторых статинов:

- сексуальные дисфункции;
- депрессия;
- исключительные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии;
- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- Активные заболевания печени или повышение сывороточной активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза; печеночная недостаточность (степень тяжести А и В по шкале Чайлд-Пью);
- Наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- Беременность, период лактации;
- Женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью:** злоупотребление алкоголем, заболевания печени в анамнезе, тяжелые нарушения электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, артериальная гипотензия, тяжелые острые инфекции (сепсис), неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы, заболевания скелетных мышц, сахарный диабет.

### Лекарственные взаимодействия

Во время лечения препаратами класса гиполипидемических средств и одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, иммунодепрессивных и противогрибковых препаратов (относящихся к азолам), никотиновой кислоты и никотинамида, препаратов ингибирующих метаболизм, опосредованный изоферментами цитохрома P4503A4, и/или транспорт лекарственных средств, концентрация аторвастатина в плазме крови (и риск возникновения миопатии) повышается.

Назначая эти препараты следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения, регулярно наблюдать больных с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата, периодически проводить определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии. Терапию препаратом ТОРВАКАРД® следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии.

Аторвастатин не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию терфенадина в плазме крови, который метаболизируется, главным образом, изоферментами цитохрома P4503A4; в связи с этим представляется мало вероятным, что аторвастатин способен существенно повлиять на фармакокинетические параметры других субстратов изоферментов цитохрома P4503A4.

При одновременном применении аторвастатина (по 10 мг 1 раз в сутки) и азитромицина (по 500 мг 1 раз в сутки) концентрация аторвастатина в плазме крови не изменяется.

При одновременном приеме внутрь аторвастатина и препаратов, содержащих магния и алюминия гидроокиси, концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 35%, однако степень уменьшения уровня холестерина/ЛПНП при этом не менялась.

При одновременном применении колестилола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 25%. Однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестилола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

При одновременном применении аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома P4503A4 не ожидается.

При изучении взаимодействия аторвастатина с варфарином, циметидином, феназоном признаков клинически значимого взаимодействия не обнаружено.

Одновременное применение с препаратами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном),

увеличивается риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

Не отмечено клинически значимого нежелательного взаимодействия аторвастатина и гипотензивных средств, а также с эстрогенами.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг/сут и пероральных контрацептивов, содержащих норэтиндрон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20% соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщин, получающих ТОРВАКАРД®.

При одновременном применении аторвастатина 80 мг и амлодипина 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Больных, получающих дигоксин в сочетании с аторвастатином, следует наблюдать.

Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводились.

### **Особые указания**

Перед началом терапии препаратом ТОРВАКАРД® необходимо попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии путем адекватной диетотерапии, повышения физической активности, снижения массы тела у больных с ожирением и лечения других состояний. Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения уровня липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей функции печени, которые следует контролировать перед началом терапии, через 6 и 12 недель после начала приема препарата ТОРВАКАРД® и после каждого повышения дозы, а также периодически, например, каждые 6 месяцев. Повышение активности “печеночных” трансаминаз в сыворотке крови может наблюдаться в течение терапии препаратом ТОРВАКАРД® (обычно в первые три месяца). Пациенты, у которых отмечается повышение уровня активности “печеночных” трансаминаз, должны находиться под контролем до возвращения уровня ферментов в норму. В том случае, если значения АСТ или АЛТ более чем в 3 раза выше нормы, рекомендуется снизить дозу препарата ТОРВАКАРД® или прекратить лечение.

Лечение препаратом ТОРВАКАРД® может вызвать миопатию (боли и слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы).

ТОРВАКАРД® может вызвать повышение показателей сывороточной КФК, что следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике загрудинных болей. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Терапию препаратом ТОРВАКАРД® следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, серьезное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые обменные, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги).

Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако, снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема статинов превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела

(ИМТ)  $>30 \text{ кг/м}^2$ , гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

#### *Применение при беременности и в период лактации*

Применение у женщин репродуктивного возраста возможно только в случае использования надежных методов контрацепции и информирования пациентки о возможном риске лечения для плода.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. При применении матерями в I триместре беременности ловастатина (ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы) с декстроамфетаминном известны случаи рождения детей с деформацией костей, трахео-эзофагеальным свищом, атрезией ануса. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом ТОРВАКАРД<sup>®</sup>, прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациентки предупреждены о потенциальном риске для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации, учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Аторвастатин противопоказан к применению во время беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

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

О неблагоприятном влиянии препарата ТОРВАКАРД<sup>®</sup> таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на способность управлять транспортными средствами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не сообщалось.

Препарат не следует применять после истечения срока годности и следует хранить в недоступном для детей месте.

#### **Передозировка**

*Лечение:* специфического антидота нет, проводится симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

#### **Форма выпуска**

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

По 10 таблеток в блистере из из АI/AI. По 3 или 9 бистеров вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Не требует специальных условий хранения.

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Производитель**

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

произведено ЗЕНТИВА а.с., Словацкая Республика