

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торвазин Плюс, 10 мг + 10 мг, капсулы

Торвазин Плюс, 20 мг + 10 мг, капсулы

Торвазин Плюс, 40 мг + 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: аторвастатин, эзетимиб.

Торвазин Плюс, 10 мг + 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит аторвастатина кальция тригидрата, эквивалентного 10 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба.

Торвазин Плюс, 20 мг + 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит аторвастатина кальция тригидрата, эквивалентного 20 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба.

Торвазин Плюс, 40 мг + 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит аторвастатина кальция тригидрата, эквивалентного 40 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Торвазин Плюс, 10 мг + 10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера 0, без маркировки, с корпусом желтого цвета и крышечкой светло-коричневого цвета, содержащие сферические пеллеты белого или почти белого цвета, без или почти без запаха и круглую плоскую таблетку белого или почти белого цвета, с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне таблетки и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Торвазин Плюс, 20 мг + 10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера 0, без маркировки, с корпусом желтого цвета и крышечкой красновато-коричневого цвета, содержащие сферические пеллеты белого или почти белого цвета, без или почти без запаха и круглую плоскую таблетку белого или почти белого цвета, с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне таблетки и

номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Торвазин Плюс, 40 мг + 10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера 0, без маркировки, с корпусом желтого цвета и крышечкой тёмно-коричневого цвета, содержащие сферические pellets белого или почти белого цвета, без или почти без запаха и круглую плоскую таблетку белого или почти белого цвета, с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне таблетки и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Торвазин Плюс показан к применению при первичной гиперхолестеринемии в дополнение к диете у взрослых пациентов, которым показана терапия монокомпонентными препаратами в эквивалентных терапевтических дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала терапии препаратом Торвазин Плюс пациенты должны перейти на гипохолестеринемическую диету и соблюдать ее на протяжении всего курса лечения.

Рекомендованная доза препарата 1 капсула в сутки вне зависимости от приема пищи.

Препарат Торвазин Плюс не применяется в начальном курсе терапии.

Лечение или подбор дозы, если это необходимо, начинают после того, как дозы отдельных компонентов, входящих в состав препарата, были подобраны индивидуально. После подбора доз каждого из двух монокомпонентов переходят на лечение комбинированным препаратом в соответствующей подобранной дозе.

Одновременное применение с секвестрантами желчных кислот

Препарат Торвазин Плюс следует принимать по меньшей мере за 2 ч до или через 4 ч после приема секвестрантов желчных кислот.

Одновременное применение с другими препаратами

При совместном применении препарата Торвазин Плюс с комбинацией элбасвир + grazoprevir, применяемой для лечения гепатита С, или с летермовиром для лечения цитомегаловирусной инфекции доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/мл (см. раздел 4.4 и 4.5).

Применение аторвастатина не рекомендуется у пациентов, совместно принимающих летермовир с циклоспорином.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени препарат Торвазин Плюс следует использовать с осторожностью.

Препарат Торвазин Плюс противопоказан у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Торвазин Плюс детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 5.1).

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат принимается 1 раз в сутки в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к аторвастатину и эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз, более чем в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН);
- беременность, период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией (см. раздел 4.6);
- при совместном применении с комбинацией глекапревир + пибрентасвир, применяемой для лечения гепатита С;
- одновременный прием с комбинацией элбасвир + grazопревир.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миопатия/рабдомиолиз

Препарат Торвазин Плюс содержит аторвастатин. Аторвастатин, подобно другим ингибиторам 33-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), может влиять на скелетную мускулатуру и вызывать развитие миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза, синдрома, проявляющегося повышением

активности креатинфосфокиназы (КФК) (более чем в 10 раз превышающим ВГН), развитием миоглобинемии и миоглобинурии, в дальнейшем приводящего к острой почечной недостаточности.

В период пострегистрационного применения эзетимиба сообщалось о случаях возникновения миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины одновременно с эзетимибом. Тем не менее, очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении эзетимиба в монотерапии и при его одновременном применении с препаратами, повышающими риск развития рабдомиолиза.

До начала лечения

Препарат Торвазин Плюс следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начала терапии:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе;
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах;
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина или эзетимиба в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5) и особые популяции пациентов, включая генетические субпопуляции.

В таких ситуациях следует оценить соотношение риск/польза и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента.

В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз превышающим ВГН), не следует начинать применение препарата.

Определение активности КФК

Активность КФК не следует измерять после интенсивной физической нагрузки или при наличии возможной альтернативной причины повышения активности КФК, которая может исказить интерпретацию результата. Если исходные показатели КФК достоверно повышены (в 5 раз выше ВГН), то через 5–7 дней следует выполнить контрольное исследование.

Во время лечения

- Следует немедленно обратиться к врачу при неожиданном появлении мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой.
- При возникновении данных состояний необходимо определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз выше ВГН).
- Если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена менее чем в 5 раз по сравнению с ВГН), следует рассмотреть вопрос о целесообразности отмены терапии.
- Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении аторвастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за состоянием пациента.
- При существенном повышении активности КФК (в 10 раз выше ВГН), подозрении на рабдомиолиз или диагностировании рабдомиолиза лечение препаратом Торвазин Плюс должно быть прекращено.
- Отмечены очень редкие случаи развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или после приема статинов.

Поскольку препарат Торвазин Плюс содержит аторвастатин, риск рабдомиолиза повышается при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина, таких как ингибиторы СУР3А4 или транспортных белков (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир, ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и т.д.). Риск миопатии также возрастает при одновременном применении с гемфиброзилом и другими фибратами, противовирусными препаратами для лечения гепатита С (боцепревир, телапревир, элбасвир + гразопревир), эритромицином, никотиновой кислотой или эзетимибом. По возможности следует применять препараты, не вступающие во взаимодействие с компонентами препарата Торвазин Плюс (см. раздел 4.8).

В случае необходимости комбинированной терапии следует тщательно оценить ожидаемую пользу и возможный риск применения. При необходимости применения

препаратов, повышающих системную концентрацию аторвастатина, рекомендуется использовать более низкие максимальные дозы препарата Торвазин Плюс. Кроме того, при одновременном применении с мощными ингибиторами СYP3A4 рекомендуется использовать более низкую начальную дозу аторвастатина и проводить периодический мониторинг состояния пациентов (см. раздел 4.5).

Аторвастатин не следует назначать одновременно с препаратами фузидовой кислоты для системного применения или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, у которых использование фузидовой кислоты для системного применения считается необходимым, лечение статином следует прекратить на протяжении всего лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая отдельные случаи с летальным исходом) у пациентов, получавших комбинацию фузидовой кислоты и статинов (см. раздел 4.5). Пациенту следует немедленно обратиться к врачу в случае появления у него таких симптомов, как слабость мышц, миалгия или болезненность мышц при пальпации.

Терапию статином можно возобновить через 7 дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо продолжительное системное применение фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость применения препарата Торвазин Плюс и фузидовой кислоты должна рассматриваться для каждого конкретного случая и под тщательным медицинским наблюдением.

Ферменты печени

В контролируемых клинических исследованиях с применением комбинации эзетимиба и статина наблюдалось последовательное повышение активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раза выше ВГН) (см. раздел 4.8).

Функциональные пробы печени следует проводить до начала лечения и периодически при дальнейшем лечении. Пациентам, у которых возникают какие-либо признаки или симптомы, свидетельствующие о поражении печени, следует проводить исследования функциональных проб печени. У пациентов, у которых повысилась активность трансаминаз, следует проводить наблюдение до нормализации этих отклонений. Если уровень трансаминаз более, чем в 3 раза превышает ВГН, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Торвазин Плюс.

Препарат Торвазин Плюс следует применять с осторожностью у пациентов, употребляющих значительные количества алкоголя и/или имеющих заболевания печени в анамнезе.

Печеночная недостаточность

Применение препарата Торвазин Плюс у пациентов с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности не рекомендуется ввиду отсутствия достаточных клинических данных о влиянии повышенной экспозиции эзетимиба на эту группу пациентов (см. раздел 5.2).

Фибраты

Эффективность и безопасность применения эзетимиба одновременно с фибратами (кроме фенофибрата) недостаточно изучена. При подозрении на желчнокаменную болезнь у пациентов, получающих эзетимиб или фенофибрат, необходимо провести исследование желчного пузыря, следует прекратить терапию (см. раздел 4.5 и 4.8).

Циклоспорин

Применение препарата Торвазин Плюс следует начинать с осторожностью на фоне применения циклоспорина. Необходимо контролировать концентрацию циклоспорина у пациентов при одновременном применении препарата Торвазин Плюс с циклоспорином (см. раздел 4.5).

Антикоагулянты

При одновременном применении препарата Торвазин Плюс с варфарином (или другим кумариновым антикоагулянтом) или флунидионом следует осуществлять регулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях развития интерстициального заболевания легких, которое может проявляться в виде одышки, непродуктивного кашля и ухудшения общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка) (см. раздел 4.8). При подозрении на интерстициальное заболевание легких необходимо прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет

Некоторые данные подтверждают, что статины, как класс, могут вызывать повышение концентрации глюкозы в плазме крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиваться состояние гипергликемии, требующее коррекции, как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии статинами с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических

параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит сахарозу (компонент сахарных сфер). В препарате Торвазин Плюс, 10 мг + 10 мг, капсулы, содержится 13 мг сахарозы, в препарате Торвазин Плюс, 20 мг + 10 мг, капсулы – 26 мг сахарозы, в препарате Торвазин Плюс, 40 мг + 10 мг, капсулы – 51,5 мг сахарозы. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Аторвастатин, входящий в состав препарата Торвазин Плюс, метаболизируется изоферментом CYP3A4 и является субстратом для транспортеров ферментов печени 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3), участвующих в захвате статинов гепатоцитами. Метаболиты аторвастатина являются субстратами для транспортного белка OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MDR1) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина (см. раздел 5.2).

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 или транспортных белков может приводить к увеличению плазменной концентрации аторвастатина и к увеличению риска развития миопатии. Повышенный риск может также возникать при одновременном приеме аторвастатина с другими лекарственными средствами, способными вызывать миопатию, например, с фибратами и эзетимибом (см. раздел 4.4).

Фармакокинетическое взаимодействие

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие при одновременном применении эзетимиба с аторвастатином не наблюдалось.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику препарата Торвазин Плюс

Аторвастатин

- *Ингибиторы изофермента CYP3A4:*

Мощные ингибиторы CYP3A4 значительно повышают концентрации аторвастатина в

плазме крови (см. Таблицу 1 и специальную информацию ниже). По возможности следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов СYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола, препаратов для лечения гепатита С (например, элбасвир/гразопревир) и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения данных лекарственных препаратов с аторвастатином, следует проводить соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов (см. Таблицу 1).

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличить плазменную концентрацию аторвастатина (см. Таблица 1). Повышенный риск миопатии наблюдается при применении эритромицина в комбинации со статинами. Исследования взаимодействий с оценкой влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Амиодарон и верапамил ингибируют активность СYP3A4, и совместное применение их с аторвастатином может привести к увеличению системного воздействия аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении с умеренными ингибиторами СYP3A4 следует рассмотреть возможность использования более низкой максимальной дозы аторвастатина и проводить надлежащее клиническое наблюдение за пациентом. После начала применения или после коррекции дозы ингибитора рекомендуется соответствующий клинический мониторинг.

- *Индукторы изофермента СYP3A4:*

Одновременное применение аторвастатина со стимуляторами цитохрома P450 3A4 (например, эфавиренз, рифампицин, зверобой) может привести к переменному снижению концентрации аторвастатина в плазме. В связи с двойным механизмом взаимодействия с рифампицином, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина ассоциировался со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови. Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. Если одновременное применение неизбежно, следует тщательно контролировать эффективность у пациентов.

- *Ингибиторы транспортных белков:*

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин, летермовир) могут увеличивать системное действие аторвастатина (Таблица 1). Эффект ингибирования захватывающих печеночных транспортеров на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если сопутствующее применение данных препаратов неизбежно, рекомендуется снижение дозы аторвастатина и клиническое наблюдение за

эффективностью (см. Таблица 1).

Аторвастатин не рекомендуется пациентам, совместно принимающим летермовир и циклоспорин (см. раздел 4.4).

- *Гемфиброзил / фибраты:*

Применение монотерапии фибратами изредка ассоциировалось с явлениями со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск этих осложнений может увеличиваться при сопутствующем применении фибратов и аторвастатина. Если сопутствующее применение данных препаратов неизбежно, рекомендуется применять минимальную эффективную дозу аторвастатина, а также проводить регулярный контроль состояния пациентов (см. раздел 4.4.).

- *Эзетимиб:*

Применение эзетимиба связано с развитием нежелательных реакций, в том числе рабдомиолиза, со стороны скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций повышается при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.

- *Колестипол:*

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови была ниже (примерно на 25 %) при одновременном применении колестипола и аторвастатина. Однако, влияние на уровень липидов было больше при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем в случае применения каждого из препаратов по отдельности.

- *Фузидовая кислота:*

Отмечены случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим, фармакокинетическим или комбинированным) неизвестен. У пациентов, получавших такую комбинацию, наблюдались случаи рабдомиолиза (иногда со смертельным исходом). У пациентов, для которых использование фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты (также см. раздел 4.4).

- *Колхицин:*

Несмотря на то, что исследования одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводились, имеются случаи развития миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.

Эзетимиб

- *Антациды:*

Одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости всасывания не рассматривается как клинически значимое.

- *Колестирамин:*

Одновременный прием колестирамина уменьшает среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55 %. Эффект дополнительного снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) за счет одновременного применения препарата Торвазин Плюс и колестирамина может быть уменьшен данным взаимодействием (см. раздел 4.2).

- *Циклоспорин:*

В исследовании 8 пациентов, перенесших трансплантацию почки, с клиренсом креатинина (КК) более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев, получавших эзетимиб в другом исследовании (n=17). В другом исследовании у одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью, принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой, получавшей только эзетимиб. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7-м дне исследования наблюдалось в среднем на 15 % повышение AUC циклоспорина (от снижения на 10 % до увеличения на 51 %) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в качестве монотерапии. Контролируемые исследования совместного применения эзетимиба и циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почки, не проводились. В начале терапии эзетимибом следует проявлять осторожность у пациентов, принимающих циклоспорин. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации циклоспорина при одновременном применении с препаратом Торвазин Плюс (см. раздел 4.4).

- *Фибраты:*

При одновременном применении эзетимиба и фенофибрата существует риск развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря (см. разделы 4.4 и 4.8).

При подозрении на желчнокаменную болезнь у пациентов, одновременно принимающих эзетимиб и фенофибрат, следует провести обследование желчного пузыря и прекратить

терапию (см. раздел 4.8).

Одновременный прием фенофибрата и гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба (приблизительно в 1,5 и 1,7 раза, соответственно).

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены.

Фибраты могут повышать экскрецию холестерина с желчью, что может привести к развитию желчнокаменной болезни. В доклинических исследованиях у отдельных видов животных концентрация холестерина в желчи повышалась после применения эзетимиба (см. раздел 5.3). Нельзя исключить связь между применением терапевтических доз эзетимиба и риском развития желчнокаменной болезни.

Влияние препарата Торвазин Плюс на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Аторвастатин

- *Дигоксин:*

При многократном одновременном приеме аторвастатина в дозе 10 мг и дигоксина равновесные плазменные концентрации дигоксина несколько повышались. Пациенты, получающие дигоксин, нуждаются в соответствующем наблюдении.

- *Пероральные контрацептивы:*

Совместное применение аторвастатина с пероральными контрацептивами приводит к увеличению концентрации норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови.

- *Варфарин:*

В клиническом исследовании у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки, приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 с в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечается нормализация протромбинового времени, его контроль можно проводить также, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у

пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами.

Таблица 1. Влияние одновременно применяемых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Соотношение AUC ¹	Клинические рекомендации ²
Типранавир 500мг 2 р/сут / Ритонавир 200 мг 2 р/сут, 8 дней (с 14 по 21 день)	40 мг в 1–й день 10 мг на 20–й день	9,4	При необходимости совместного применения препаратов с аторвастатином суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами.
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, 10 дней	20 мг однократно	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг 1 р/сут, 28 дней	8,7	
Глекапревир 400 мг 1 р/сут / Пибрентасвир 120 мг 1 р/сут, 7 дней	10 мг 1 р/сут, 7 дней	8,3	Одновременный прием препаратов, содержащих глекапревир или пибрентасвир, противопоказан (см. раздел 4.3).
Лопинавир 400 мг 2 р/сут / Ритонавир 100 мг 2 р/сут, 14 дней	20 мг 1 р/сут, 4 дня	5,9	При необходимости совместного применения препарата с аторвастатином рекомендуется снизить поддерживающую дозу аторвастатина. В
Кларитромицин 500 мг 2 р/сут, 9 дней	80 мг 1 р/сут, 8 дней	4,5	

			случае приема доз аторвастатина, превышающих 20 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами.
Саквинавир 400 мг 2 р/сут / Ритонавир (300 мг 2 р/сут с 5 по 7 день, с последующим повышением дозы до 400 мг 2 р/сут на 8 день), в течение 4–18 дней, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 р/сут, 4 дня	3,9	При необходимости совместного применения препарата с аторвастатином рекомендуется снизить поддерживающую дозу аторвастатина. В случае приема доз аторвастатина, превышающих 40 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами.
Дарунавир 300 мг 2 р/сут / Ритонавир 100 мг 2 р/сут, 9 дней	10 мг 1 р/сут, 4 дня	3,4	
Итраконазол 200 мг 1 р/сут, 4 дня	40 мг однократно	3,3	
Фосампренавир 700 мг 2 р/сут / Ритонавир 100 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 4 дня	2,5	
Фосампренавир 1400 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 4 дня	2,3	
Летермовир 480 мг 1 р/сут, 10 дней	20 мг однократно	3,20	При одновременном применении с препаратами, содержащими летермовир, суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.
Элбасвир 50 мг 1 р/сут /	10 мг	1,95	При одновременном

Гразопревир 200 мг 1 р/сут, 13 дней	однократно		применении с препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир, суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.
Нелфинавир 1250 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут в течение 28 дней	1,74	Особых рекомендаций не имеется.
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 р/сут ³	40 мг однократно	1,37	Не рекомендуется употреблять большое количество грейпфрутового сока в период приема аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг 1 р/сут, 28 дней	40 мг однократно	1,51	После начала приема или изменения дозы дилтиазема рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Эритромицин 500 мг 4 р/сут, 7 дней	10 мг однократно	1,33	Рекомендуется снижение максимальной дозы и клиническое наблюдение за такими пациентами.
Амлодипин 10 мг однократно	80 мг однократно	1,18	Особые рекомендации отсутствуют.
Циметидин 300 мг 4 р/сут, 2 недели	10 мг 1 р/сут, 2 недели	1,00	Особые рекомендации отсутствуют.
Колестипол 10 г 2 р/сут, 24	40 мг 1 р/сут, 8	0,74 ⁴	Особые рекомендации

недели	недель		отсутствуют.
Антациды, содержащие магния гидроксид и алюминия гидроксид, в форме суспензии, 30 мл 4 р/сут, 17 дней	10 мг 1 р/сут, 15 дней	0,66	Особые рекомендации отсутствуют.
Эфавиренз 600 мг 1 р/сут, 14 дней	10 мг, 3 дня	0,59	Особые рекомендации отсутствуют.
Рифампицин 600 мг 1 р/сут, 7 дней (совместное применение)	40 мг однократно	1,12	При необходимости совместного применения
Рифампицин 600 мг 1 р/сут, 5 дней (раздельное применение)	40 мг однократно	0,20	препаратов рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампицина параллельно с клиническим мониторингом.
Гемфиброзил 600 мг 2 р/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,35	Рекомендуется снижение начальной дозы и клиническое наблюдение за пациентами.
Фенофибрат 160 мг 1 р/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,03	Рекомендуется снижение начальной дозы и клиническое наблюдение за пациентами.
Боцепревир 800 мг 3 р/сут, 7 дней	40 мг однократно	2,3	Рекомендуется снижение начальной дозы и клиническое наблюдение за пациентами. При

			совместном применении суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.
--	--	--	--

¹ Данные, представленные в виде x-кратного изменения, представляют собой простое отношение одновременного применения к монотерапии аторвастатином.

² Информацию о клинической значимости см. в разделах 4.4 и 4.5.

³ Содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и могут повысить плазменные концентрации препаратов, метаболизируемых CYP3A4. Прием одного стакана (240 мл) грейпфрутового сока приводит к снижению значения AUC активного ортогидроксиметаболита на 20,4 %. Большие количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) увеличивают AUC аторвастатина в 2,5 раза и в 1,3 раза AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатина и его метаболитов).

⁴ Соотношение определено по однократной пробе, отобранной спустя 8–16 часов после введения.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных препаратов

Аторвастатин и режим дозирования	Одновременно применяемый лекарственный препарат		
	Лекарственный препарат / Доза (мг)	Соотношение AUC ¹	Клинические рекомендации
80 мг 1 р/сут, 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 р/сут, 20 дней	1,15	Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под надлежащим наблюдением.
40 мг 1 р/сут, 22 дня	Пероральные контрацептивы, 1 р/сут, 2 месяца		Особые рекомендации отсутствуют.
	– норэтиндрон 1 мг	1,28	
	– этинилэстрадиол 35 мкг	1,19	
80 мг 1 р/сут, 15	Феназон ² 600 мг однократно	1,03	Особые рекомендации

дней			отсутствуют.
10 мг однократно	Типранавир 500 мг 2 р/сут / Ритонавир 200 мг 2 р/сут, 7 дней	1,08	Особые рекомендации отсутствуют.
10 мг 1 р/сут, 4 дня	Фосампренавир 1400 мг 2 р/сут, 14 дней	0,73	Особые рекомендации отсутствуют.
10 мг 1 р/сут, 4 дня	Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / Ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дня	0,99	Особые рекомендации отсутствуют.

¹ Данные, представленные в виде х-кратного изменения, представляют собой простое отношение одновременного применения к монотерапии аторвастатином.

² Совместное применение многократных доз аторвастатина и феназона привело к отсутствию или к небольшому эффекту на клиренс феназона.

Эзетимиб

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов. Между эзетимибом и лекарственными препаратами, метаболизирующимися под действием изоферментов 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 цитохрома P450 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия при одновременном применении эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама. Одновременное применение циметидина и эзетимиба не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба.

- *Антикоагулянты:*

Прием эзетимиба (10 мг 1 раз в сутки) одновременно с варфарином не оказывал значимого влияния на биодоступность варфарина и на протромбиновое время у 12 взрослых здоровых мужчин. В пострегистрационном периоде были получены сообщения об увеличении показателя МНО у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом. При одновременном применении препарата Торвазин Плюс с варфарином, другими кумариновыми антикоагулянтами или флуиндионом рекомендуется проводить регулярный мониторинг МНО (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии (см. раздел 4.3).

Беременность

Препарат Торвазин Плюс противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3). Опыт применения препарата Торвазин Плюс во время беременности отсутствует.

Аторвастатин

Безопасность применения аторвастатина у беременных женщин не установлена. Контролируемые клинические исследования аторвастатина у беременных женщин не проводились. Имеются редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Эзетимиб

Клинические данные по применению эзетимиба при беременности отсутствуют.

Лактация

Препарат Торвазин Плюс противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка женщины, принимающие препарат Торвазин Плюс, должны прекратить грудное вскармливание. У крыс концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови, аналогичны таковым в молоке. Исследования на животных показали, что эзетимиб был обнаружен в молоке крыс. Данных о выделении аторвастатина и эзетимиба с грудным молоком у женщин нет.

Фертильность

Исследования влияния препарата Торвазин Плюс на фертильность не проводились.

Аторвастатин

В исследованиях аторвастатин не оказывал влияния на фертильность испытуемых животных.

Эзетимиб

Эзетимиб не влияет на фертильность самцов и самок крыс.

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

Препарат Торвазин Плюс практически не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении

транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции на фоне применения препарата Торвазин Плюс распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органый класс (MedDRA)	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Назофарингит ¹				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения ¹		Тромбоцитопения ⁴
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции ¹			Анафилаксия ¹	Реакции гиперчувствительности (в т.ч. кожная сыпь, крапивница, анафилаксия и отек Квинке) ⁴
Нарушения метаболизма и питания	Гипергликемия ¹	Гипогликемия ¹ , увеличение массы тела ¹ , анорексия ^{1,2}			
Психические нарушения		Ночные кошмары ¹ , бессонница ¹			Депрессия ⁴

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ^{1,3}	Головокружение ¹ , парестезия ^{1,3} , гипестезия ¹ , дисгевзия ¹ , амнезия ¹	Периферическая нейропатия ¹		Головокружение ⁴ , парестезия ⁴
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения ¹	Нарушения зрения ¹		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Шум в ушах ¹		Нарушения слуха ¹	
Нарушения со стороны сосудов		Приливы крови к лицу ² , артериальная гипертензия ²			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Боль в глотке и гортани ¹ , носовое кровотечение ¹	Кашель ²			Одышка ⁴

Желудочно-кишечные нарушения	Запор ¹ , метеоризм ^{1,2} , диспепсия ¹ , тошнота ¹ , диарея ^{1,2} , боль в животе ²	Рвота ¹ , боль в верхних и нижних отделах живота ¹ , отрыжка ¹ , панкреатит ¹ , диспепсия ² , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ² , тошнота ² , сухость во рту ³ , гастрит ³			Панкреатит ⁴ , запор ⁴
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Гепатит ¹	Холестаз ¹	Печеночная недостаточность ¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Крапивница ^{1,3} , зуд ^{1,3} , кожная сыпь ^{1,3} , алопеция ¹	Ангионевротический отек ¹ , буллезный дерматит, включая многоформную эритему, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз ¹		
Нарушения	Миалгия ^{1,3} ,	Боль в шее ^{1,2} ,	Миопатия ¹ ,	Волчаночн	Иммуноопоср

со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия ¹ , боль в конечностях ¹ , мышечные спазмы ¹ , опухание суставов ¹ , боль в спине ¹	утомляемость мышц ^{1,3} , артралгия ² , мышечные спазмы ² , боль в спине ³ , боль в конечностях ³	миозит ¹ , рабдомиолиз ¹ , разрыв мышц ¹ , тендопатия, в некоторых случаях осложненная разрывом ¹	оподобный синдром ¹	некротизирующая миопатия ¹ , миалгия ⁴ , миопатия/ рабдомиолиз ⁴ (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Гинекомастия ¹	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость ²	Недомогание ¹ , астения ^{1,3} , боль в груди ^{1,2} , боли ² , периферические отеки ^{1,3} , утомляемость ¹ , лихорадка ¹			Астения ⁴
Лабораторные и инструментальные данные	Отклонения функциональных проб печени ¹ , повышение активности КФК в крови ¹ , повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминот	Положительный результат на лейкоциты в моче ¹ , повышение активности АЛТ и/или АСТ ² , повышение активности КФК в крови ² , повышение активности			

	рансферазы (АСТ) ³	гаммаглутамилтр ансферазы ² , отклонения функциональных проб печени ²			
--	----------------------------------	---	--	--	--

¹ Нежелательные реакции, связанные с приемом аторвастатина.

² Нежелательные реакции, связанные с монотерапией эзетимибом.

³ Нежелательные реакции, связанные с совместным приемом эзетимиба и статинов.

⁴ Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения эзетимиба в комбинации со статинами и в монотерапии.

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях при применении некоторых статинов:

- сексуальная дисфункция, гинекомастия;
- очень редкие случаи интерстициальном заболевании легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4);
- сахарный диабет, частота развития зависит от наличия и/или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (495) 698–45–38, +7 (499) 578–02–30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Торвазин Плюс

В случае передозировки препаратом Торвазин Плюс показано симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует контролировать функциональные пробы печени и активность КФК в сыворотке.

Аторвастатин

В связи со значительным связыванием аторвастатина с белками плазмы, маловероятно, что гемодиализ существенно увеличит выведение/клиренс аторвастатина.

Эзетимиб

В клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности применения эзетимиба в дозировке 50 мг в сутки у 15 здоровых добровольцев в течение 14 дней или в дозировке 40 мг в сутки у 18 пациентов с первичной гиперхолестеринемией в течение 56 дней была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки эзетимибом, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных реакций, а в случае их возникновения нежелательные реакции не были серьезными. У животных не отмечали токсичности после однократного перорального приема эзетимиба (5000 мг/кг у крыс и мышей и 3000 мг/кг у собак).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства в комбинациях; комбинации различных гиполипидемических средств.

Код АТХ: С10ВА05.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Препарат Торвазин Плюс является гиполипидемическим препаратом, который селективно снижает абсорбцию холестерина (ХС) и некоторых растительных стеролов в кишечнике, а также подавляет эндогенный синтез ХС.

ХС поступает в плазму крови в результате всасывания в кишечнике и эндогенного синтеза. Препарат Торвазин Плюс содержит эзетимиб и аторвастатин, два гиполипидемических компонента, дополняющих друг друга по механизму действия. Комбинация аторвастатин + эзетимиб снижает повышенную концентрацию общего холестерина (ОХС) в плазме крови, ХС ЛПНП, аполипопротеина В (АпоВ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышает концентрацию в плазме крови ХС ЛПВП путем двойного ингибирования, как

абсорбции, так и синтез ХС.

Аторвастатин

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая ХС. В печени ТГ и ХС включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и высвобождается в плазме крови для транспортировки в периферические ткани. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) формируются из ЛПОНП и катаболизируются в основном посредством рецептора с высокой аффинностью к ЛПНП (ЛПНП-рецептор).

Аторвастатин снижает концентрацию ХС в плазме крови и концентрацию сывороточных липопротеинов, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и впоследствии биосинтез ХС в печени и увеличивая число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Аторвастатин приводит к выраженному и устойчивому увеличению активности рецепторов к ЛПНП в сочетании с благоприятным изменением качества циркулирующих частиц ЛПНП. Аторвастатин эффективно снижает уровень холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, у которых обычно не наблюдается ответа на гипохолестеринемические лекарственные препараты.

Аторвастатин снижает уровень ОХС (30–46 %), ХС ЛПНП (41–61 %), АпоВ (34–50 %) и ТГ (14–33 %), в то время как уровни ХС ЛПВП и аполипопротеина А₁ вариablyно увеличивается. Эти результаты являются устойчивыми у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемии, в том числе у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Как было доказано, снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП и АпоВ необходимо для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, связанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Эзетимиб

Эзетимиб ингибирует всасывание ХС в кишечнике и эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, а статины снижают синтез ХС в печени. Эти различные механизмы дополняют друг друга, приводя к снижению концентрации ХС в плазме крови. В 2-недельном клиническом исследовании, в которое были включены 18 пациентов с гиперхолестеринемией, эзетимиб снижал абсорбцию ХС в кишечнике на 54 % по сравнению с плацебо.

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания холестерина была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание [¹⁴C]-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D.

Дети

Европейское агентство лекарственных средств выдало разрешение не представлять результаты клинических исследований комбинации аторвастатин + эзетимиб по всем возрастным подгруппам детей и подростков в лечении повышенной концентрации ХС (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Препарат Торвазин Плюс биоэквивалентен комбинации эзетимиба и аторвастатина.

Абсорбция

Аторвастатин

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 1–2 ч. Степень всасывания увеличивается пропорционально дозе аторвастатина. После перорального приема таблетки аторвастатина, покрытые оболочкой, обладают биодоступностью от 95 до 99 % по сравнению с раствором для перорального приема. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 12 %, а системная доступность активности в отношении ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и/или метаболизмом при первом прохождении через печень.

Эзетимиб

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). C_{max} эзетимиб-глюкуронида наблюдается в течение 1–2 ч, эзетимиба – в течение 4–12 ч. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически нерастворимо ни в одном из водных

растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.

Прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влиял на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь в виде таблеток по 10 мг.

Распределение

Аторвастатин

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Аторвастатин связывается с белками плазмы на $\geq 98\%$.

Эзетимиб

Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7 % и 88–92 %, соответственно.

Биотрансформация

Аторвастатин

Аторвастатин метаболизируется посредством цитохрома P450 3A4 до орто- и парагидроксилированных производных, а также различных продуктов бета-окисления. Помимо прочих путей метаболизма, данные продукты в дальнейшем метаболизируются путем глюкуронконъюгирования. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы *in vitro* под действием орто- и парагидроксилированных метаболитов аналогично таковому для аторвастатина. Примерно 70 % от ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы в циркуляторном русле приходится на активные метаболиты.

Эзетимиб

Метаболизм эзетимиба происходит главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Концентрации эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида (основные производные эзетимиба, определяемые в крови) составляют 10–20 % и 80–90 %, соответственно, от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч.

Элиминация

Аторвастатин

После печеночного и/или внепеченочного метаболизма аторвастатин выводится преимущественно с желчью. Однако аторвастатин не подвергается значительной печеночно-кишечной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови у человека составляет около 14 ч. Полупериод ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет около 20–30 ч вследствие действия активных

метаболитов.

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OAP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока МЛУ₁ и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Эзетимиб

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченого ¹⁴C, в плазме крови было обнаружено 93 % суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего уровня радиоактивных продуктов. В течение 10 дней примерно 78 % принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11 % – через почки. Через 48 ч радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Лица пожилого возраста

Аторвастатин

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови выше у здоровых лиц пожилого возраста, чем у молодых взрослых лиц, в то время как влияние на липиды было сопоставимым с таковым в популяции молодых пациентов.

Эзетимиб

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых и более молодых пациентов, принимавших эзетимиб.

Печеночная недостаточность

Аторвастатин

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови существенно увеличивались (примерно в 16 раз для C_{max} и примерно в 11 раз для AUC) у пациентов с хроническим алкогольным поражением печени (класса В по шкале Чайлд-Пью).

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение AUC суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью), чем у здоровых добровольцев. В 14–дневном исследовании применения эзетимиба в дозе 10 мг в сутки с участием пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1–й и 14–й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с печеночной недостаточностью

легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести (см. разделы 4.2 и 4.4).

Почечная недостаточность

Аторвастатин

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови или на эффекты в отношении липидов.

Эзетимиб

После однократного приема внутрь эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с хронической болезнью почек 3–4 стадии (n=8; скорость клубочковой фильтрации не более 30 мл/мин/1,73 м²) значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами (n=9). У пациента после трансплантации почки, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 12 раз.

Пол

Аторвастатин

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов у женщин отличаются от таковых у мужчин (у женщин C_{max} примерно на 20 % больше, AUC примерно на 10 % меньше). Клинически значимые различия во влиянии на липиды среди мужчин и женщин отсутствуют.

Эзетимиб

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (менее чем на 20 %), чем у мужчин. Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб.

Полиморфизм SLOC1B1

Аторвастатин

В поглощении печенью всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, принимает участие транспортный белок OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом SLOC1B1 существует риск повышенной экспозиции аторвастатина, что может привести к повышенному риску рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего белок OATP1B1 (SLOC1B1 с.521CC), ассоциируется 2,4–кратным увеличением AUC аторвастатина по сравнению с соответствующим показателем у лиц, у которых данный генотип (с.521TT) отсутствует. У таких пациентов также возможно генетически обусловленное нарушение процесса поглощения аторвастатина печенью. Возможное влияние на эффективность

неизвестно.

5.3. Данные доклинической безопасности

Горвазин Плюс

В исследованиях с совместным введением эзетимиба и статинов наблюдаемые токсические эффекты соответствовали таковым, обычно ассоциированным с введением статинов. Некоторые токсические эффекты были более выраженными по сравнению с введением одних только статинов, что связано с фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями при применении обоих лекарственных средств. В клинических исследованиях таких взаимодействий не выявлено. Миопатии развивались у крыс только при воздействии доз, в несколько раз превышающих терапевтическую дозу у человека (примерно в 20 раз выше уровня AUC для статинов и в 500–2000 раз выше уровня AUC для активных метаболитов).

Эзетимиб в монотерапии или в комбинации со статинами не показал потенциальной генотоксичности в ряде тестов *in vivo* и *in vitro*. Эзетимиб не показал канцерогенного действия в длительных исследованиях.

Одновременное введение эзетимиба и статинов не оказывало тератогенного эффекта у кроликов. У потомства беременных крольчих отмечали небольшое число деформаций скелета (слияние грудных и хвостовых позвонков, снижение числа хвостовых позвонков).

Аторвастатин

Аторвастатин не продемонстрировал мутагенного и кластогенного потенциала в комплексе из 4-х методик *in vitro* и в 1 методике *in vivo*. Аторвастатин не продемонстрировал канцерогенных эффектов у крыс, однако при применении у мышей в высоких дозах (приводящих к достижению AUC_{0–24 ч}, в 6–11 раз превышающей таковые у человека при использовании препарата в наивысшей рекомендуемой дозе) было отмечено развитие гепатоцеллюлярных аденом у самцов и гепатоцеллюлярных карцином у самок.

В экспериментальных исследованиях на животных доказано, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут влиять на развитие эмбрионов или плодов. У крыс, кроликов и собак аторвастатин не влиял на фертильность и не оказывал тератогенного действия, однако при применении в дозах, обладающих токсичностью для матери, наблюдалась токсичность для плода у крыс и кроликов. Отмечались задержка развития потомства крыс и уменьшение постнатальной выживаемости при экспозиции аторвастатина в высоких дозах у беременных самок. Существуют данные о проникновении через плаценту у крыс. Концентрация аторвастатина в плазме крови у крыс аналогична концентрации в молоке. Неизвестно, экскретируется ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко

человека.

Эзетимиб

Исследования токсичности у животных при длительном применении не выявили органотоксического действия эзетимиба ($\geq 0,03$ мг/кг/сутки), концентрация холестерина в желчи повышалась в 2,5–3,5 раза. Однако в исследовании на собаках, которые в течение 1 года получали дозы эзетимиба до 300 мг/кг/сут, не было отмечено повышения частоты холестаза или других изменений печени и желчных путей. Значимость этих данных для человека неизвестна. Нельзя исключить, что терапевтическое применение эзетимиба связано с риском развития желчнокаменной болезни.

Не обнаружен канцерогенный потенциал у эзетимиба в долгосрочных исследованиях.

Эзетимиб не влиял на фертильность самцов и самок крыс, не приводил к развитию тератогенности у крыс и кроликов, а также не влиял на пре- и постнатальное развитие. Эзетимиб проникал через плаценту у беременных крыс и крольчих при многократном введении доз, равных 1000 мг/кг/сут. Одновременное введение эзетимиба и ловастатина приводило к гибели эмбрионов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества

Кальция карбонат.

Гипролоза.

Полисорбат–80.

Натрия кроскармеллоза.

Сахарные сферы (сахароза 62,5 – 91,5 %, крахмал кукурузный 8,5 – 37,5 %).

Тальк.

Маннитол.

Целлюлоза микрокристаллическая.

Гипролоза с низкой степенью замещения.

Повидон К–25.

Натрия лаурилсульфат.

Магния стеарат.

Капсула

Торвазин Плюс, 10 мг + 10 мг, капсулы

Корпус: титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), желатин.

Крышечка: титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный

(E172), железа оксид черный (E172), желатин.

Торвазин Плюс, 20 мг + 10 мг, капсулы

Корпус: титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), желатин.

Крышечка: титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), желатин.

Торвазин Плюс, 40 мг + 10 мг, капсулы

Корпус: титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), желатин.

Крышечка: титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172), желатин.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

30 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке картонной) с целью защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистеры из холоднокатанной комбинированной пленки «cold» (ОПА / алюминиевая фольга / ПВХ)/ алюминиевая фольга.

По 3 или 9 блистеров помещают вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30–38.

Телефон: (36–1) 803–5555.

Факс: (36–1) 803–5529.

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8.

Тел: +7 (495) 363–39–66.

Факс: +7 (495) 223–01–50.

Адрес электронной почты: moscow@egis.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Торвазин Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.