

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата

АТОРИС® 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

АТОРИС® 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Торговое название

Аторис, Atoris

Лекарственное средство
АТОРИС®
10 мг
15.03.16
25.03.16

Международное непатентованное название

Аторвастатин, Atorvastatin

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активного вещества аторвастатина 10 мг или 20 мг в виде соли кальция.

Вспомогательные вещества: повидон, натрия лаурилсульфат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, тальк, титана диоксид (Е171), макрогол 3000, поливиниловый спирт.

Описание

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Код ATХ: C10AA05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующим веществом Аториса является аторвастатин. Аторис принадлежит к группе лекарственных средств, основным действием которых является снижение уровня содержания в крови общего холестерина и холестерина ЛНП (липопroteинов низкой плотности). Препарат также снижает уровень триглицеридов и повышает уровень холестерина ЛВП (липопroteинов высокой плотности) в крови.

Механизм действия аторвастатина в основном состоит в ингибировании активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-(ГМГ-КоА-) редуктазы, которая катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Это превращение является одним из ранних этапов в цепи синтеза холестерина в организме. Подавление аторвастатином синтеза холестерина приводит к повышенной реактивности рецепторов ЛНП в печени, а также во внепеченочных тканях. Эти рецепторы связывают частицы ЛНП и удаляют их из плазмы крови, что приводит к снижению уровня холестерина в крови. Поскольку аторвастатин также ингибирует секрецию холестерина липопroteинов очень низкой плотности в печени, это, по всей видимости, и является механизмом снижения уровня содержания триглицеридов, так как ослабляется их связывание с белком-носителем АроВ и, тем самым, повышается их плазменный клиренс. Механизм повышения аторвастатином уровня холестерина ЛВП остается невыясненным. Кроме воздействия на уровень содержания липидов в плазме, аторвастатин оказывает также ряд других эффектов, которые являются частью его антиатерогенного потенциала. Среди прочего, аторвастатин подавляет синтез изопреноидов, являющихся факторами роста клеток гладкой мускулатуры внутренней оболочки сосудов. Аторвастатин снижает вязкость плазмы и активность некоторых факторов коагуляции и агрегации. Тем самым он улучшает гемодинамику и вносит вклад в создание благоприятного баланса коагуляции крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы также воздействуют на метаболизм

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Аторис
18.03.16
25.03.16

макрофагов и, тем самым, ингибируют активацию макрофагов и разрыв атеросклеротических бляшек.

Фармакокинетика

В составе Аториса аторвастатин присутствует в своей активной форме – в виде кальциевой соли.

Аторвастатин примерно на 80% всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсорбция происходит быстро ($t_{max} = 1 - 4$ часа). Хотя прием пищи снижает уровень абсорбции, это не влияет на эффективность аторвастатина. Вследствие интенсивного метаболизма при «первом прохождении» через печень биодоступность аторвастатина составляет всего 12%. Средний объем распределения (V_d) аторвастатина составляет 381 л. Более 98% аторвастатина связывается с белками плазмы. Аторвастатин не проникает через гематоэнцефалический барьер. В печени он метаболизируется до орто- и парагидроксилированных производных, а также различных метаболитов бета-окисления. Примерно 70% ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы относят на счет этих активных метаболитов аторвастатина. Период полувыведения ($t_{1/2}$) в среднем равняется 14 часам; период полувыведения ингибирующей активности для фермента-мишени составляет 20 – 30 часов. Примерно 46% аторвастатина выводится с фекалиями и менее 2% выделяется с мочой. Различия фармакокинетики в зависимости от возраста или пола пациента не являются слишком значительными для того, чтобы требовать корректировки дозы.

Как правило, действие Аториса проявляется через 2 недели после начала применения, а максимальная эффективность достигается через 4 недели после начала лечения.

Показания к применению

Гиперхолестерolemия

Аторвастатин назначается в качестве дополнения к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, холестерина ЛНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛВП (липопротеина высокой плотности) у больных с первичной гиперхолестеринемией (наследственной гетерозиготной и ненаследственной гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (Фредриксоновский тип IIa и IIb), повышенным уровнем триглицерида в плазме (Фредриксоновский тип III), в тех случаях, когда диета не оказывает достаточного эффекта.

Аторвастатин также показан для понижения уровня общего холестерина и холестерина ЛНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в тех случаях, когда нет достаточной реакции на диету или другие нелекарственные мероприятия.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Пациентам без клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания, с дислипидемией или без нее, но с множественными факторами риска ишемической болезни сердца, такими как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий холестерин ЛВП (Х-ЛВП) или с ранней ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, показано применение аторвастатина для:

- уменьшения риска летальности при ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда;
- уменьшения риска развития инсульта;
- уменьшения риска подвергнуться операции реваскуляризации и риска развития стенокардии;
- уменьшения риска госпитализации по поводу ХСН;
- уменьшения риска развития стенокардии.

Применение у детей (пациенты в возрасте 10 – 17 лет)

Аторвастатин показан в качестве дополнения к диете для снижения уровня общего холестерина, холестерина ЛНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В у девочек после менархе и у мальчиков в возрасте 10 – 17 лет с гетерозиготной наследственной

1.3.1	Atorvastatin calcium	18.03.16
SPC, Labeling and Package Leaflet		25.03.16

гиперхолестеринемией в анамнезе, если после соответствующей пробной лечебной диеты имеются следующие показатели:

- a) уровень холестерина – ЛНП остается > 190 мг/дл или
- b) уровень холестерина – ЛНП остается > 160 мг/дл и при этом:
 - имеется наследственная предрасположенность к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний или
 - на данный момент у детей имеются 2 или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Заболевания печени в активной стадии.

Персистирующее повышенное содержание сывороточных трансамина из неясного генеза.

Заболевания скелетных мышц.

Беременность и период лактации.

Способ применения и дозы

До начала лечения Аторисом пациент должен быть переведен на диету, обеспечивающую снижение содержания липидов в крови, которую необходимо соблюдать в течение терапии препаратом.

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг ежедневно. В зависимости от требуемого эффекта суточная доза может быть увеличена не более, чем до 80 мг. Пациент должен принимать Аторис однократно в любое время дня, но в одно и то же время каждый день. Препарат принимают независимо от приема пищи. Существенный терапевтический эффект отмечается после двух недель лечения, а максимальный эффект развивается через четыре недели. Поэтому дозировку не следует изменять раньше, чем через четыре недели после начала приема препарата в предыдущей дозе.

Первичная (гетерозиготная семейная и полигенная) гиперхолестеринемия (тип Ia) и смешанная гиперлипидемия (тип Ib)

Лечение начинается с рекомендуемой начальной дозы, которую в зависимости от эффекта увеличивают после четырех недель лечения первоначально выбранной дозой. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Взрослые пациенты. Диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии.

Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. У большинства пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией оптимальный эффект наблюдался при использовании препарата в суточной дозе 80 мг. Аторис используется в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или как основное лечение, если терапия с помощью других методов невозможна.

У лиц пожилого возраста и у больных с почечной недостаточностью не следует изменять рекомендуемые дозы Аториса.

У пациентов с нарушениями функции печени необходима осторожность в связи с замедлением выведения препарата из организма. В подобной ситуации следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели, и при выявлении значительных патологических изменений доза должна быть уменьшена, или лечение должно быть прекращено.

Применение в педиатрии

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей отсутствуют. Аторис может быть назначен детям только врачом-специалистом. Опыт применения аторвастатина для лечения детей ограничивается только лишь небольшой популяцией больных (возраст 10 – 17 лет), страдающих некоторыми формами тяжелой дислипидемии (как, например, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия). Рекомендуемая начальная суточная доза Аториса для этой группы больных составляет 10 мг; в зависимости от

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	

эффективности и переносимости препарата она может быть увеличена до 80 мг в сутки.

Последующее наблюдение за развитием этих детей не осуществлялось.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у детей (в возрасте 10 – 17 лет)

Рекомендованная стартовая доза аторвастатина составляет 10 мг/день, максимальная рекомендованная доза – 20 мг/день (дозы выше 20 мг не представлены в исследованиях у данной популяции пациентов). Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от рекомендованной цели лечения. Изменение дозы следует проводить с интервалами 4 недели или более.

Побочное действие

Подобно любым другим лекарственным средствам Аторис может вызывать нежелательные реакции, хотя они проявляются не у всех пациентов.

Побочные эффекты, которые могут возникнуть в процессе лечения аторвастатином, подразделяются на следующие группы по частоте возникновения:

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10,000$), неизвестные (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны системы кроветворения

- нечастые: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

- частые: аллергические реакции
- очень редкие: анафилаксия

Нарушения метаболизма и питания

- нечастые: анорексия

Психиатрические расстройства

- нечастые: импотенция, амнезия

Нарушения со стороны нервной системы

- частые: головная боль, бессонница, головокружение, парестезии
- нечастые: периферическая нейропатия

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и медиастина

- частые: боль в груди

Гепатобилиарные нарушения

- редкие: гепатит, холестатическая желтуха

Нарушения со стороны ЖКТ

- частые: тошнота, метеоризм, диспепсия, запор, диарея
- нечастые: рвота, панкреатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- частые: кожная сыпь, зуд
- нечастые: крапивница
- очень редкие: англоневротический отек, алопеция, буллезная сыпь (мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы

- частые: миалгия, артрит, боль в спине
- нечастые: миопатия
- редкие: миозит, рабдомиолиз

Общие нарушения

- частые: астения, периферические отеки
- нечастые: недомогание, увеличение массы тела

Лабораторные показатели

- частые: повышенные уровни креатининкиназы (КК) в крови

*Листок № 1
18.03.16
Л.И.
29.03.16*

Аторвастатин

1.3.1	Atorvastatin calcium	18.03.14
SPC, Labeling and Package Leaflet		28.03.16

- нечастые: повышенные уровни сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ)
- очень редкие: гипергликемия, гипогликемия

Для некоторых побочных реакций, классифицирующихся как "очень редкие", причинно-следственная связь с препаратом не установлена.

Показатели уровней сывороточных трансаминаз зависят от величины дозы и являются обратимыми для всех пациентов. КК уровни, превышающие нормальный верхний предел в 10 раз, выявлены для 0,4% пациентов; 0,1% из которых чувствовали мышечные боли или слабость. В случае возникновения серьезных побочных реакций лечение должно быть прекращено.

Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки аторвастатина.

В случае передозировки необходимы следующие общие мероприятия: мониторинг и поддержание жизненных функций, а также предупреждение дальнейшего всасывания препарата (промывание желудка, прием активированного угля или слабительных средств). При развитии миопатии с последующими рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью (редкий, но тяжелый побочный эффект) препарат должен быть немедленно отменен, а больному необходимо ввести диуретик и раствор натрия гидрокарбоната. При необходимости следует провести гемодиализ. Следствием рабдомиолиза также может быть гиперкалиемия, для устранения которой требуется внутривенное введение хлорида или глюконата кальция, инфузия глюкозы с инсулином, использование калиевых ионообменников, а в тяжелых случаях – проведение гемодиализа. Поскольку аторвастатин в значительной степени связан с белками плазмы крови, гемодиализ является относительно малоэффективным способом выведения этого вещества из организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, а также другие виды взаимодействия

Одновременное применение Аториса с циклоспорином, антибиотиками (эритромицин, кларитромицин, квинупристин/далфопристин), ингибиторами протеаз (ампренавир, индинавир, ритонавир), противогрибковыми средствами (флуконазол, итраконазол, кетоконазол) или с нефазодоном может приводить к повышению содержания аторвастатина в сыворотке, что повышает риск возникновения миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточностью. Все эти препараты являются ингибиторами фермента CYP450 3A4, который участвует в метаболизме Аториса в печени. Сходное взаимодействие возможно при сочетанном приеме Аториса с производными фиброевой кислоты и ниацином; механизм такого взаимодействия остается неизвестным.

Одновременное применение Аториса и некоторых препаратов может снизить эффективность Аториса. Такой эффект может проявиться при одновременном приеме аторвастатина с фенитоином, который является индуктором фермента CYP450 3A4. Одновременный прием аторвастатина и антацидных препаратов (сuspension гидроксидов магния и алюминия) приводит к снижению содержания аторвастатина в плазме на 35%. Это, однако, не оказывает существенного воздействия на эффективность препарата. При одновременном приеме аторвастатина с колестиполом концентрация аторвастатина в плазме понижается на 25%, но терапевтический эффект комбинации выше, чем действие одного аторвастатина.

У пациентов, одновременно получающих 80 мг аторвастатина и дигоксин, содержание дигоксина в плазме возрастает примерно на 20%. Поэтому следует наблюдать за такими пациентами.

При совместном приеме аторвастатина с пероральными контрацептивами (комбинация норэтиндрона и этинилэстрадиола) возможно усиление всасывания контрацептивов и повышение их концентрации в плазме крови.

Одновременный прием аторвастатина с варфарином может усиливать действие варфарина на показатели свертывания крови. Исследования показали, что одновременное применение данных препаратов приводит к сокращению протромбинового времени в первые несколько

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	

дней лечения. После 15 дней совместного приема указанных препаратов показатели возвращаются в норму. Рекомендуется мониторинг протромбинового времени на начальном этапе совместного лечения аторвастатином и варфарином.

Употребление грейпфрутового сока во время лечения Аторисом может приводить к повышению концентрации препарата в плазме крови.

Особые указания

Аторис следует с осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, а также с заболеваниями печени в анамнезе.

Лечение Аторисом может привести к повышению активности «печеночных» ферментов в сыворотке. Это повышение, как правило, небольшое и не имеет клинического значения; однако рекомендуется определить активность «печеночных» ферментов в сыворотке крови до начала лечения, а затем регулярно контролировать их активность в ходе лечения. Если отмечается более чем трехкратное повышение активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с верхней границей нормального диапазона, то лечение аторвастатином следует прекратить.

У женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции, использование Аториса не рекомендуется. Если планируется беременность, то пациентка должна прекратить прием Аториса по меньшей мере за месяц до наступления запланированной беременности.

Лечение Аторисом может вызвать миопатию, которая может привести к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск этого осложнения возрастает при одновременном приеме с Аторисом одного или нескольких из следующих лекарственных препаратов: производные фиброевой кислоты, ниацин, циклоспорин, нефазодон, некоторые антибиотики, противогрибковые средства из группы "азолов" и ингибиторы ВИЧ-протеаз. При появлении симптомов миопатии рекомендуется определить активность креатинкиназы в сыворотке. При существенном повышении активности этого фермента (более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы) следует отменить лечение. Повышение активности креатинкиназы при лечении Аторисом следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике ретростернальных болей.

Специальная информация о вспомогательных веществах лекарственного средства

Аторис содержит лактозу. Данный препарат не подходит пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Беременность и лактация

Аторис противопоказан беременным женщинам и кормящим матерям. В ходе исследований на животных было продемонстрировано, что риск для внутриутробного развития плода превышает благоприятное воздействие на мать. Неизвестно, экскретируется ли аторвастатин с грудным молоком. У некоторых видов животных концентрация аторвастатина в крови была такой же, как и в материнском молоке.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с потенциально опасными механизмами

Аторис не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, по 10 мг и 20 мг. 10 таблеток в блистере. По 1, 3 или 9 блистеров в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

18-03-16
25.03.16

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

CRKA, д.д., Ново место, Шмарешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

18.03.16
25.03.16