

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
(Информация для потребителей)

АТОРТОНУС®
20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Регистрационное свидетельство №

Торговое название препарата Атортонус®

Международное непатентованное название – Аторвастатин (Atorvastatin)

Общая характеристика

Основные физико-химические свойства

Овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой, таблетки белого цвета с риской на одной стороне; без запаха.

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: аторвастатин (в форме аторвастатин кальций тригидрата) - 20мг

вспомогательные вещества: ядро - микрокристаллическая целлюлоза, лактоза моногидратная, крахмал кукурузный, повидон, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, кальция гидрофосфат; оболочка - титана диоксид, гипромеллоза, тальк очищенный, пропиленгликоль.

Фармакологическая группа и код ATХ

Гиполипидемическое средство - ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, C10AA05

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Аторвастатин - селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютариЛ-КоА в мевалонат-предшественник стероидов, включая холестерин. У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает содержание в плазме крови общего холестерина (Хс), Хс-ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В), а также Хс-ЛПОНП и триглицеридов (ТГ), вызывает неустойчивое повышение содержания Хс-ЛПВП.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеидов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование Хс-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает уровень Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин эффективно снижает содержание общего холестерина на 30–46%, Хс-ЛПНП — на 41–61 %, аполипопротеина-В — на 34–50 % и ТГ — на 14–33 %. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в т.ч. у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Атеросклероз

В исследовании обратного развития коронарного атеросклероза при интенсивной липидоснижающей терапии (REVERSAL) аторвастатином в дозе 80 мг у пациентов с ИБС установлено, что среднее уменьшение общего объема атеромы (первичный критерий эффективности) с начала исследования составило 0,4%.

Острый коронарный синдром

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и показатель смертности на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26%. У пациентов с различными исходными концентрациями Хс-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертности (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q или нестабильной стенокардией).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике

У мальчиков и девочек после наступления менархе (10-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, аторвастатин в дозе 10-20 мг один раз в день значительно снижал уровень общего холестерина (Хс), Хс-ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В в плазме крови. При этом не было отмечено значимого эффекта на рост и половое созревание мальчиков и продолжительность менструального цикла у девочек.

Безопасность и эффективность применения дозировок выше 20 мг не была изучена. Влияние долговременной терапии аторвастатином в детстве на уменьшение заболеваемости и смертности в зрелом возрасте не установлено.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В англо-скандинавском исследовании сердечно-сосудистых осложнений (липидоснижающая ветвь ASCOT-IIA) эффекта аторвастатина на смертельные и несмертельные исходы ИБС установлено, что эффект терапии аторвастатином в дозе 10 мг существенно превышал эффект применения плацебо. Аторвастатин достоверно снижал риск развития следующих осложнений (см. таблицу 1).

Таблица 1

Сердечно-сосудистые осложнения	Снижение риска,
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда)	36%
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20%
Общие сердечно-сосудистые осложнения	29%

Существенного снижения показателей общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин не отмечалось, хотя наблюдались положительные тенденции.

Рецидивирующий инсульт

В программе интенсивного снижения уровня холестерина (SPARCL) было установлено, что аторвастатин в дозе 80 мг/сут уменьшал риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе, на 15% по сравнению с плацебо. При этом значительно снижался риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечалось во всех группах кроме той, куда вошли пациенты с первичным или, рецидивирующим геморрагическим инсультом (7 в группе аторвастатина против 2 в группе плацебо).

У пациентов, получавших терапию аторвастатином в дозе 80 мг, частота развития геморрагического или ишемического инсульта была меньше, чем в контрольной группе.

Фармакокинетика

Всасывание. Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: в плазме крови — через 1–2 ч. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность — около 12%, а системная биодоступность ингибитирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы — около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и/или при первом прохождении через печень.

Распределение. Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98%.

Метаболизм. Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и пара-гидроксилированных производных и различных продуктов β -окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов.

Выведение. Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). $T_{1/2}$ препарата составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20–30 ч благодаря их наличию.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Концентрации аторвастатина в плазме крови взрослых пациентов выше, чем у взрослых пациентов молодого возраста.

Дети. При всех уровнях экспозиции аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение уровней ХС ЛПНП и общего ХС.

Недостаточность функции почек. Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмена.

Недостаточность функции печени. Концентрация препарата значительно повышается (C_{max} — примерно в 16 раз, AUC — примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (стадия В по классификации Чайлд-Пью).

У пациентов с полиморфизмом по гену SLCO1B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза. Также у этих пациентов возможно генетически обусловленное нарушение печеночного захвата аторвастатина. Возможные последствия для эффективности препарата неизвестны.

Показания

Аторвастатин применяют совместно с гипохолестериновой диетой в случаях, когда только диета не обеспечивают должного эффекта у больных с высоким уровнем общего холестерина, ХС - ЛПНП (холестерин липопroteинов низкой плотности), аполипопroteина B, триглицеридов. Аторвастатин назначают с целью повышения холестерин-липопroteинов высокой плотности пациентам с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией), а также комбинированной гиперлипидемией (Фредриксоновского типа IIa и IIb), если диета и нефармакологические средства коррекции не дают необходимого эффекта. Аторвастатин применяется с целью снижения общего холестерина и холестерин - липопroteинов низкой плотности у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии (например, аферез ЛПНП) или если данные виды терапии недоступны.

Аторвастатин может быть назначен пациентам, у которых не отмечается симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, однако есть несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким пациентам прием аторвастатина показан для снижения риска нефатального инфаркта миокарда и фатальных проявлений ишемической болезни сердца, а также снижения риска развития инсульта, стенокардии и необходимости проведения процедур реваскуляризации миокарда.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с ВГН.

03.06.16
06.06.16

беременность, период грудного вскармливания и применение женщинами в репродуктивном возрасте без использования надежных методов контрацепции.

Применение при беременности и кормлении грудью

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Аторвастатин противопоказан при беременности. Безопасность применения аторвастатина у беременных женщин не установлена. Если больная планирует беременность, она должна прекратить прием препарата до запланированной беременности. В случае наступления беременности в период лечения прием аторвастатина следует немедленно прекратить. Неизвестно, секретируется ли аторвастатин в грудное молоко у человека. Аторвастатин противопоказан в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Способ применения

Внутрь. Можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Перед началом лечения аторвастатином следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты и соблюдать ее в течение всего времени лечения. Доза препарата индивидуально с учетом исходного содержания Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза - 10 мг ежедневно. Осуществлять коррекцию дозы следует с интервалами не менее 4 нед. Максимальная суточная доза препарата для однократного приема составляет 80 мг.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов — 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4-х недель. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальную дозу назначают по 10 мг 1 раз в сутки. Осуществляя индивидуальную коррекцию дозы каждые 4 недели, следует довести ее до 40 мг/сутки. После этого можно увеличивать дозу до максимального уровня, равного 80 мг/сутки, или комбинировать аторвастатин в дозе 40 мг/сутки и сеаквострант желчных кислот.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

В большинстве случаев назначают по 10-80 мг 1 раз в сутки. Аторвастатин следует применять у этих пациентов в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии (например, аферез ЛПНП) или если данные виды терапии недоступны.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

При первичной профилактике доза составляет 10 мг/сут. Возможно, для достижения целевого уровня Хс-ЛПНП потребуется увеличение дозы.

Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания уровня Хс-ЛПНП при терапии аторвастатином, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

Недостаточность функции печени

У больных с нарушениями функции печени необходимо осторожность в связи с замедлением выведения препарата из организма. Препарат назначают с осторожностью пациентам имеющим в анамнезе заболевания печени.

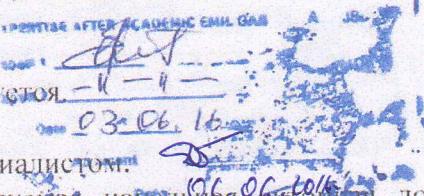
Пожилые пациенты

У пациентов старше 70 лет коррекция дозы препарата не требуется.

Применение в педиатрии

Аторвастатин может быть назначен детям только врачом-специалистом.

Для пациентов в возрасте от 10 лет и старше, рекомендуемая начальная суточная доза аторвастатина составляет 10 мг; в зависимости от эффективности и переносимости препарата она может быть увеличена до 20 мг в сутки. Имеется ограниченный опыт



лечения детей препаратом в возрасте от 6-10 лет. Аторвастатин не показан для лечения больных в возрасте до 10 лет. Данный группе пациентов могут быть рекомендованы другие более оптимальные лекарственные формы препарата.

Побочные действия

Аторвастатин обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Побочные реакции классифицированы по частоте встречаемости: часто ($\geq 1/100, <1/10$); не часто ($\geq 1/1000, <1/100$); редко ($\geq 1/10000, <1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$), не известно (не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: часто-назофарингит

Со стороны системы кроветворения: редко-тромбоцитопения

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

Со стороны обмена веществ и питания: часто-гипергликемия; нечасто-алопеция, гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия

Психические расстройства: нечасто-ночные кошмары, бессонница, амнезия

Со стороны нервной системы: часто-головная боль; нечасто-головокружение, парестезии, гипнестезия, дисгевзия, амнезия; редко-периферическая нейропатия

Со стороны органов зрения: нечасто-“затуманивание зрения”: редко-нарушения зрения

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: нечасто-шум в ушах; очень редко- потеря слуха

Со стороны респираторного тракта, грудной клетки и органов средостения: часто-боль в глотке и горлани, носовое кровотечение

Со стороны пищеварительной системы: часто-запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея; нечасто-рвота, боли в верхней и нижней части живота, отрыжка, панкреатит, анорексия, дискомфорт в животе

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто-гепатит; редко-холестаз; очень редко- печеночная недостаточность

Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки: нечасто-крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция; редко-ангионевротический отек, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, булезная сыпь

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто-миалгия, артрагия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно- скелетная боль; нечасто-боль в шее, мышечная усталость; редко-миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия, иногда осложняется разрывом; не известно-иммуноопосредованная некротическая миопатия

Со стороны органов репродуктивной системы и молочной железы: нечасто-импотенция; очень редко-гинекомастия

Общие нарушения и нарушения в месте введения: нечасто-недомогание, астения, грудная боль, периферические отеки, усталость, гипертермия, боль в спине, увеличение массы тела

Клинические исследования: часто-повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение сывороточной креатининфос-фокиназы; нечасто-повышение количества лейкоцитов в моче.

Следующие побочные эффекты были зарегистрированы при приеме некоторых статинов:

- нарушения сна, включая ночные кошмары и бессонницу
- потеря памяти
- сексуальная дисфункция
- депрессия
- редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови, было зарегистрировано у пациентов, получающих

аторвастатин. Эти изменения, обычно, были незначительными, временными и не требовали прерывания лечения.

В педиатрической практике

У детей принимавших аторвастатин наблюдалась такие же побочные явления как и у взрослых.

Со стороны нервной системы: часто-головная боль

Со стороны пищеварительной системы: часто-боль в животе

Клинические исследования: часто-увеличение аланинаминотрансферазы, повышение сывороточной креатинфос-фокиназы

Следующие побочные эффекты были зарегистрированы при приеме некоторых статинов:

- сексуальная дисфункция
- депрессия
- редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при долгосрочной терапии
- сахарный диабет: частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы на почек >5.6 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки аторвастата нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Аторвастатин метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A4 и является субстратом транспортного белка OATP1B1. Риск миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном применении циклоспорина, фибраторов, эритромицина, противогрибковых средств — производных азала, ингибиторами ВИЧ протеазы или никотиновой кислоты и в редких случаях, в результате, может приводить к повышению содержания аторвастата в сыворотке крови, что повышает риск возникновения миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточности.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1. Ингибиторы ОАТР1В1 (например циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастата. Эффект ингибирования белков-транспортеров печеночного захвата на концентрации аторвастата в гепатоцитах неизвестен. Если сопутствующего применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется снижение дозы и проведение клинического мониторинга.

Кларитромицин. Кларитромицин является известным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4. При одновременном применении аторвастата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки) наблюдалось повышение концентрации аторвастата в плазме крови.

Эритромицин. Эритромицин является известным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4. При одновременном применении аторвастата в дозе 10 мг 1 раз в сутки и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) наблюдалось повышение концентрации аторвастата в плазме крови.

Азитромицин. При одновременном применении аторвастата в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация аторвастата в плазме крови не изменилась.

Итраконазол. Одновременное применение аторвастата в дозах от 20 до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения АUC аторвастата.

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A4, совместное применение аторвастата с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастата

в плазме крови. Если сопутствующего применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется снижение дозы и проведение клинического мониторинга.

Дилтиазем. Совместное применение аторвастилина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастилина в плазме крови.

Эзетимиб. Применение эзетимиба в виде монотерапии связано с возникновением явлений со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Вследствие этого риск развития этих явлений может увеличиваться при одновременном применении эзетимиба и аторвастилина. Рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга состояния этих пациентов.

Грейпфрутовый сок. Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент цитохрома CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастилина в плазме крови.

Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Совместное применение аторвастилина с индукторами изофермента цитохрома CYP3A4 (например эфавирензом или рифампицином) может приводить к снижению концентрации аторвастилина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента цитохрома CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастилина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастилина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастилина в плазме крови.

Верапамил и амиодарон. Исследования по взаимодействию препаратов, оценивающие влияние амиодарона или верапамила на аторвастиatin, не были проведены. Оба препарата, и амиодарон, и верапамил, как известно, ингибируют активность изофермента CYP3A4, и совместное применение с аторвастиатином может привести к повышению концентрации аторвастиатина в плазме крови. Таким образом, следует назначать более низкую максимальную дозу аторвастиатина и проводить надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Гемифброзил/производные фиброевой кислоты. Применение фибраторов в виде монотерапии связано с возникновением миопатии. Риск развития этих явлений может увеличиться при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастиатина. Если сопутствующего применения этих средств нельзя избежать, следует применять наиболее низкую дозу аторвастиатина для достижения терапевтической цели; пациентов должны надлежащим образом контролироваться.

Дигоксин. При повторном приеме дигоксина и аторвастиатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастиатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастиатином, требуют соответствующего наблюдения.

Пероральные контрацептивы. При одновременном применении аторвастиатина и перорального контрацептива, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастиатин.

Колестипол. При одновременном применении колестипола концентрация аторвастиатина в плазме крови снижалась примерно на 25%; однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастиатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

Антациды. Одновременный прием внутрь суспензии гидроксид и алюминия гидроксид и алюминия гидроксид снижал концентрацию аторвастиатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень снижения содержания Хс-ЛПНП при этом не изменялась.

Варфарин. Признаков клинически значимого взаимодействия аторвастиатина с варфарином не обнаружено.

Феназон. Аторвастиатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующими теми же изоферментами цитохрома, не ожидается.

Циметидин. Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено.

Амлодипин. При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг привело к увеличению AUC аторвастатина на 18%.

Фузидиевая кислота. Исследования взаимодействий фузидиевой кислоты и аторвастатина не проводились. Как и при применении других статинов, в данных постмаркетингового применения препарата сообщалось о возникновении явлений со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз, при одновременном применении аторвастатина и фузидиевой кислоты. Пациенты должны находиться под врачебным наблюдением; возможно временное прекращение приема аторвастатина.

Колхицин. Хотя исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, при одновременном применении аторвастатина с колхицином были зарегистрированы случаи миопатии, поэтому при назначении аторвастатина с колхицином следует проявлять осторожность.

Дети. Исследования по лекарственному взаимодействию были проведены только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна. При лечении детей следует принимать во внимание указанные выше взаимодействия и меры предосторожности для взрослых.

Другие. Во время клинических исследований, в которых аторвастатин применяли одновременно с антигипертензивными или сахароснижающими препаратами, любые клинически значимые взаимодействия не отмечали.

Особые указания

Действие на печень. До начала терапии и периодически во время терапии следует проводить функциональные тесты печени. Пациентам, у которых имеются какие-либо симптомы поражения печени, обязательно следует провести функциональные тесты печени. Пациентов, у которых повышается уровень трансаминаз, следует контролировать до нормализации их уровня. Если повышение уровня трансаминаз в 3 раза выше ВГН сохраняется, то рекомендуется уменьшить дозу или отменить аторвастатин. С осторожностью следует применять аторвастатин у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и/или с хроническим алкоголизмом.

Профилактика инсульта при резком снижении уровня холестерина (СПАРКЛ). У больных без ишемической болезни сердца (ИБС), с недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА), начинавших получать аторвастатин в дозе 80 мг наблюдалась более высокая частота развития геморрагического инсульта, по сравнению с пациентами, получавшим плацебо. Повышенный риск был отмечен у части больных, ранее перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт мозга. Для пациентов с предшествующими геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом мозга, баланс риска и пользы приема 80мг аторвастатин неопределен, и потенциальный риск развития геморрагического инсульта должен быть учтен до начала лечения.

Действие на скелетные мышцы. Аторвастатин, также как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, способен в редких случаях влиять на скелетные мышцы и вызывать миалгию, миозит и миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза, заболевания, потенциально угрожающего жизни, характеризующегося ~~заметно повышенным~~ уровнем КФК (в 10 раз выше ВГН), миоглобинемией и миоглобинурисью, что может привести к развитию почечной недостаточности.

Исследования креатининкиназы. Не следует определять уровень креатининфосфоркиназы (КФК) после интенсивной физической нагрузки или при наличии ~~верхней~~ ^{03.06.14} альтернативной причины повышения КФК, так как это усложняет интерпретацию ~~значений~~. Если уровни КФК значительно превышают исходный уровень (в 5 раз выше ~~верхней~~ ^{06.06.2016} границы нормы), для подтверждения результата следует повторить исследования спустя 5 – 7 дней.

Перед началом лечения. Как и в случае с другими статинами, аторвастатин следует назначать с осторожностью пациентам с предрасполагающими факторами развития рабдомиолиза. Уровень

креатининфосфокиназы (КФК) до начала статиновой терапии следует измерять в следующих ситуациях:

- почечная недостаточность,
- гипотиреоз,
- наследственные мышечные расстройства в личном или семейном анамнезе,
- случай мышечной токсичности, вызванной статином или фибратором в анамнезе,
- заболевание печени в анамнезе и/или у потребление алкогольных напитков в значительном количестве,
- у пациентов пожилого возраста (возраст > 70 лет); необходимость этого исследования следует рассматривать с учетом наличия других предрасполагающих факторов развития рабдомиолиза.

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы и рекомендуется проводить клинический мониторинг. Терапию не следует начинать, если уровни КФК значительно выше (в 5 раз выше верхней границы) нормы.

В процессе лечения

- Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать о возникновении мышечной боли, судорогах или слабости, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.
- Если эти симптомы возникали в период лечения аторвастиатином, то следует измерить уровень КФК. Если выявленный уровень значительно повышен (в 5 раз выше верхней границы нормы), лечение препаратом нужно прекратить.
- Если мышечные симптомы тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт, даже в случаях, когда КФК < 5 x ВГН, может быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения.
- Если симптомы преходящие и уровень КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном применении аторвастиатина или применении альтернативного статина в более низких дозах при тщательном мониторинге.
- Аторвастиатин следует отменить, если произошло клинически значимое повышение уровня КФК (> 10 раз выше верхней границы нормы) или установлен диагноз рабдомиолиза, или имеются подозрения на его наличие.

Сопутствующее лечение другими лекарственными средствами. Риск развития рабдомиолиза повышается в случае одновременного применения аторвастиатина с препаратаами, повышающими концентрацию аторвастиатина в плазме крови, таких мощных ингибиторов CYP3A4 или транспорта белка, как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.. Риск развития миопатии увеличивается при совместном применении с гемифиброзилом и другими фибраторами, бензепревиром, эритромицином, ниацином и эзетимибом, телапревира или комбинации тигранавир / ритонавир. При необходимости, следует рассмотреть возможность применения альтернативных (невзаимодействующих) лекарственных средств. Применение аторвастиатина может вызвать иммунологически опосредованные некротизирующие миопатии (ИОНМ) - аутоиммунная миопатия, связанная с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабостьproxимальных мышц и повышенный уровень КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами. В тех случаях, когда совместное применение этих лекарственных средств с аторвастиатином необходимо, польза и риск одновременного лечения должны быть тщательно продуманы. Когда необходим одновременный прием лекарственных средств, повышающих концентрацию аторвастиатина в плазме, рекомендуется снизить дозу аторвастиатина ниже максимальной рекомендованной. Кроме того, в случае одновременного приема мощных ингибиторов CYP3A4, необходимо назначать низкую стартовую дозу аторвастиатина и для таких пациентов рекомендован соответствующий клинический мониторинг.

Одновременное применение аторвастатина и фузидиевой кислоты не рекомендуется, поэтому в ходе терапии фузидиевой кислотой необходимо временное приостановление приема аторвастатина.(см. взаимодействие)

Использование в педиатрии. Данных по безопасности применения препарата у детей и подростков не имеется.

Интерстициальное поражение легких. Редкие случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении. Характерные признаки могут включать в себя одышку, непродуктивный кашель и ухудшение здоровья в целом (усталость, потеря веса и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких, терапия статинами должна быть прекращена.

Вспомогательные вещества. Аторвастатин содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, с врожденной лактазной недостаточностью Lapp или глюкозо-галактозы мальабсорбции не должны принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложной техникой

Данных о влиянии аторвастатина на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от влаги и света месте при температуре 15-25°C.

Срок хранения

Срок годности 3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Форма выпуска и упаковка

3 блистера (1 блистер, содержащий 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещены в картонную упаковку.

Производитель и владелец регистрационного удостоверения

ООО "АРПИМЕД"

Республика Армения, Котайки марз, г. Абовян, 2-ой мкр, дом 19
Тел.: 374 (222) 21703, 21740 Факс: 374 (222) 21924

