

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 АТХ

Гиполипидемическое средство - ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. С10AA05

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Аторвастатин - селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-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-LLA) 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: T_{max} в плазме крови — через 1–2 ч. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность — около 12%, а системная биодоступность ингибирующей 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 липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В, триглицеридов. Аторвастатин назначают с целью повышения холестерин-липопротеинов 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 - липопротеинов низкой плотности у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим видам гиполлипидемической 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 действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов,
- активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с ВГН,

- беременность, период грудного вскармливания и применение женщинами в репродуктивном возрасте без использования надежных методов контрацепции,
- лечение гепатита С комбинацией противовирусных препаратов глекапревир/пибрентасвир.

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 секвестрант 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.

Совместное применение с другими лекарствами

У пациентов, принимающих противовирусные препараты для лечения гепатита С эльбасвир / grazoprevir или летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции одновременно с аторвастатином, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг / сут. Аторвастатин не рекомендуется пациентам, принимающим летермовир одновременно с циклоспорином.

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 гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией возрасте от 10 лет и старше, рекомендуемая начальная суточная доза аторвастатина составляет 10 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от эффективности и переносимости препарата. Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с рекомендуемой целью терапии. Коррекцию дозы следует проводить интервалами в 4 недели или больше. Возможность титрования дозы до 80 мг/день подтверждается данными исследований, проведенных с участием взрослых и ограниченными клиническими данными исследований, проведенных с участием детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

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).

Классы систем органов согласно классификации MedDRA	Побочный эффект	Частота
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Часто
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Редко
Со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	Часто
	Анафилаксия	Очень редко
Со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия	Часто
	Гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия	Нечасто
Психические расстройства	Ночные кошмары, бессонница,	Нечасто
Со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия	Нечасто
	Периферическая нейропатия	Редко
Со стороны органов зрения	“Затуманивание зрения”	Нечасто
	Нарушение зрения	Редко
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Шум в ушах	Нечасто
	Потеря слуха	Очень редко
Со стороны респираторного тракта, грудной клетки и органов средостения	Боль в глотке и гортани, носовое кровотечение	Часто
Со стороны пищеварительной	Запор, метеоризм, диспепсия,	Часто

системы	тошнота, диарея	
	Рвота, боли в верхней и нижней части живота, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе	Нечасто
Со стороны гепатобилиарной системы	Гепатит	Нечасто
	Холестаз	Редко
	Печеночная недостаточность	Очень редко
Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки	Крапивница, кожная сыпь, зуд, алоpecia	Нечасто
	Ангионевротический отек, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, буллезная сыпь	Редко
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетная боль	Часто
	Боль в шее, мышечная усталость	Нечасто
	Миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия, иногда осложняется разрывом	Редко
	Волчаночноподобный синдром	Очень редко
	Иммуноопосредованная некротическая миопатия	Не известно
Со стороны органов репродуктивной системы и молочной железы	Гинекомастия	Очень редко
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Недомогание, астения, грудная боль, периферические отеки, усталость, боль в спине	Нечасто
Клинические исследования	Повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение сывороточной креатинфосфокиназы	Часто
	Обнаружение лейкоцитов в моче	Нечасто

Следующие побочные эффекты были зарегистрированы при приеме некоторых статинов:

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

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови наблюдался у пациентов, получающих аторвастатин. Эти изменения, обычно, были незначительными, временными и не требовали прерывания лечения.

В ходе клинических исследований у 2.5% пациентов принимавших аторвастатин наблюдалось повышение уровня КФК в 3 раза выше ВГН, что характерно и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Уровни активности креатинкиназы, 10 раз превышавшие ВГН, регистрировали у 0.4% пациентов принимавших аторвастатин.

В педиатрической практике

У пациентов детского возраста от 10 до 17 лет лечившихся аторвастатином, профиль нежелательных эффектов был в целом схож с таковым у пациентов, получавших плацебо. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными эффектами у обеих групп, вне зависимости от оценки причинно-следственной связи, были инфекции. Не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание в ходе трехлетнего исследования на основании оценки общего созревания и развития оценки по шкале Таннера и измерения роста и массы тела. Профиль безопасности и переносимости среди пациентов детского возраста был схож с известным профилем безопасности среди взрослых пациентов.

У детей принимавших аторвастатин наблюдались 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 креатинфосфокиназы

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 натощак ≥ 5.6 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Отчетность о побочных эффектах

Если Вы отметили какие-либо побочные эффекты, сообщите об этом своему лечащему врачу, провизору или фармацевту, в том числе и о побочных эффектах, не перечисленных в этом листке-вкладыше.

Так же Вы можете сообщить о побочных эффектах компании ООО «Арпимед», перейдя на сайт www.argrimed.com и заполнить соответствующую форму «Сообщить о побочном действии или неэффективности лекарства» и в Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э.Габриеляна, перейдя на сайт www.pharm.am в раздел — Сообщить о побочном эффекте лекарства и заполнить форму — Карта сообщений о побочном действии лекарства.

Телефон горячей линии научного центра: +37410200505; +37496220505

Сообщая о побочных эффектах, Вы помогаете собрать больше информации о безопасности этого препарата.

Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки аторвастатина 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 транспортных протеинов, в частности печеночных транспортеров органических анионов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратом OATP1B1. Аторвастатин является субстратом протеина множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1) и протеина резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать

абсорбцию аторвастатина в кишечнике и его экскрецию с желчью. Совместное применение аторвастатина и ингибиторов цитохрома CYP3A4 или транспортных белков может привести к увеличению плазменной концентрации аторвастатина и повысить риск возникновения миопатии. Риск миопатии во время лечения ингибиторами повышается при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эзетимиба, противогрибковых средств — производных азола, ингибиторами ВИЧ протеазы или никотиновой кислоты и в редких случаях, в результате, может приводить к повышению содержания аторвастатина в сыворотке крови, что повышает риск возникновения миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточности.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина. Эффект ингибирования белков-транспортёров печеночного захвата на концентрации аторвастатина 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 аторвастатина в дозе 80 мг 1 раз в сутки и кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки) наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.

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

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

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

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A4, совместное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Если сопутствующего применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется снижение дозы и проведение клинического мониторинга.

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

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

Верапамил и амиодарон. Исследования по взаимодействию препаратов, оценивающие влияние амиодарона или верапамила на аторвастатин, не были проведены. Оба препарата, и амиодарон, и верапамил, как известно, ингибируют активность изофермента CYP3A4, и совместное применение с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина в

плазме крови. Таким образом, следует назначать более низкую максимальную дозу atorvastatina и проводить надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

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

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

Пероральные контрацептивы. При одновременном применении atorvastatina 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 atorvastатин.

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

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

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

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

Циметидин. Клинически значимого взаимодействия atorvastatina с циметидином не обнаружено.

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

Фузидиевая кислота. Исследования взаимодействий фузидиевой кислоты и atorvastatina 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 atorvastatina и фузидиевой кислоты. Пациенты должны находиться под врачебным наблюдением; возможно временное прекращение приема atorvastatina.

Колхицин. Хотя исследования взаимодействия atorvastatina и колхицина не проводились, при одновременном применении atorvastatina с колхицином были зарегистрированы случаи миопатии, поэтому при назначении atorvastatina 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 atorvastатин 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 миоглобинурией, что может привести к развитию почечной недостаточности.

Имеются очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) вовремя или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами.

Исследования креатининкиназы. Не следует определять уровень креатининфосфокиназы (КФК) после интенсивной физической нагрузки или при наличии вероятной альтернативной причины повышения КФК, так как это усложняет интерпретацию значений. Если уровни КФК значительно превышают исходный уровень (в 5 раз выше верхней 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 фибратом в анамнезе,
- заболевание печени в анамнезе и/или у потребление алкогольных напитков в значительном количестве,
- у пациентов пожилого возраста (возраст > 70лет); 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 аторвастатином, 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 аторвастатина или применении альтернативного статина в более низких дозах при тщательном мониторинге.
- Аторвастатин 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 аторвастатина с препаратами, повышающими концентрацию аторвастатина в плазме крови, таких мощных ингибиторов СУРЗА4 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 гемфиброзилом и другими фибратами, боцепревиром, эритромицином, ниацином и эзетимибом, телапревира или комбинации типранавир / ритонавир. При необходимости, следует рассмотреть возможность применения альтернативных (невзаимодействующих) лекарственных средств. Применение аторвастатина может вызвать иммунологически опосредованные некротизирующие миопатии (ИОНМ) - аутоиммунная миопатия, связанная с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных 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 аторвастатином необходимо, польза и риск одновременного лечения должны быть тщательно продуманы. Когда необходим одновременный прием лекарственных средств, повышающих концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется снизить дозу аторвастатина ниже максимальной рекомендованной. Кроме того, в случае одновременного приема мощных ингибиторов СУРЗА4, необходимо назначать низкую стартовую дозу аторвастатина 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)

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-галактозной 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 скорости психомоторных реакций, нет.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от влаги и света месте при температуре 15-25⁰С.

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