Инструкция по применению
Аторвастатин таблетки 10 мг 90 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Велфарм
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Аторвастатин
Количество в упаковке: 90

Описание

Виши Набор Комплексный антивозрастной уход в период менопаузы (дневной компенсирующий крем 50 мл + компенсирующий комплекс ночной 15 мл + гиалуроновая сывороткафиллер Supreme 10 мл) (Vichy, Neovadiol). Дневной компенсирующий крем для кожи в период менопаузы, 50 мл Разглаживает морщины, даже глубокие, восполняет потерю липидов в коже, делает контур лица более четким Компенсирующий комплекс ночной, 15 мл Помогает компенсировать замедление естественного механизма регенерации кожи вновь наполнить ее молодостью. Повышает эластичность кожи, делая морщины менее заметными, увлажняет. Гиалуроновая сывороткафиллер Supreme, 10 мл Повышает эластичность кожи и восстанавливает потерю объема. Сокращает морщины и увлажняет кожу. Содержит необходимую концентрацию чистой гиалуроновой кислоты [1,5%] для ежедневного восполнения ее в эпидермисе. Активные компоненты Дневной крем: вулканическая вода Vichy, обогащенная 15 минералами, Проксилан, Экстракт Кассии, Витамин B3 и Омега 369 из растительных масел. Ночной крем: проКсилан, Hepes, Hydrovance, гиалуроновая кислота, гедион Сывороткафиллер: чистая гиалуроновая кислота [1,5%]

Действующее вещество

Аторвастатин

Состав

На одну таблетку: Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрат 10,85 мг, (в пересчете на аторвастатин 10,0 мг). Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), лактозы моногидрат, кальция карбонат, кросповидон, карбоксиметилкрахмал натрия, гипролоза, магния стеарат. Состав оболочки: [Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, гипролозу, тальк, титана диоксид (Опадрай 20А280027 белый), или гипромеллоза, тальк, гипролоза, титана диоксид].

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TCmax) в плазме крови составляет 12 ч. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (Cmax) на 20% выше, а площадь под кривой «концентрациявремя» (AUC) — на 10% ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 9599% по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность — около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГКоАредуктазы — около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочнокишечного тракта иили при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 и 9%, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения Cmax и AUC), однако снижение ХСЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (Cmax и AUC, примерно, на 30%), чем после приема в утреннее время, снижение концентрации ХСЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат. Распределение Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98%. Отношение содержания в эритроцитахплазме крови составляет около 0,25, то есть аторвастатин плохо проникает в эритроциты. Метаболизм Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто и пара гидроксилированных производных и различных продуктов #окисления. In vitro орто и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГКоАредуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГКоАредуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих

метаболитов. Результаты исследований in vitro дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования in vitro также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Выведение Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного иили внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечнопеченочной рециркуляции). Период полувыведения (T12) составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГКоАредуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 2030 ч благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% от принятой дозы препарата. Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OATP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока множественной лекарственной устойчивости 1 (МЛУ1) и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста Концентрации аторвастатина в плазме крови у пациентов старше 65 лет выше (Cmax примерно на 40%, AUC примерно на 30%), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата или достижении целей гиполипидемической терапии у пациентов пожилого возраста по сравнению с общей популяцией не выявлено. Дети В 8недельном открытом исследовании дети (в возрасте 617 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией ХСЛПНП ⩾ 4 ммольл получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 или 10 мг или таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 10 или 20 мг 1 раз в сутки, соответственно. Единственная значительная ковариата в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и огидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХСЛПНП и ХС. Недостаточность функции почек Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с

нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови. Недостаточность функции печени Концентрация препарата значительно повышается (Cmax — примерно в 16 раз, AUC — примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале ЧайлдПью) (см. раздел «Противопоказания»). Печеночный захват всех ингибиторов ГМГКоАредуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (c.52ITT). У таких пациентов также может наблюдаться нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

Показания

Гиперхолестеринемия: в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего ХС, ХСЛПНП, апоВ и ТГ у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный вариант) гиперлипидемию (соответственно тип Па и ПЬ по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны, для снижения повышенного общего ХС, ХСЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНПаферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечнососудистых заболеваний: профилактика сердечнососудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечнососудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска, вторичная профилактика сердечнососудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, ИМ, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом лечения препаратом АторвастатинФП следует попытаться добиться контроля

гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания. При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии. Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХСЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг. В начале лечения иили во время повышения дозы препарата АторвастатинФП необходимо каждые 24 недели контролировать концентрацию липидов плазмы крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата АторвастатинФП составляет 10 мг 1 раз в сутки, терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации ХСЛПНП на 1845%). Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем либо доза может быть увеличена до максимальной — 80 мг в сутки, либо возможно сочетать секвестранты желчных кислот с приемом аторвастатина в дозе 40 мг в сутки. Профилактика сердечнососудистых заболеваний В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения значений ХСЛПНП, соответствующих современным рекомендациям. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии Рекомендуемая начальная доза — 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости. Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше. Недостаточность функции печени При недостаточности функции печени дозу препарата АторвастатинФП необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Недостаточность функции почек Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации ХСЛПНП, поэтому коррекции дозы препарата не требуется. Пациенты пожилого возраста Различий в терапевтической эффективности и безопасности аторвастатина у пациентов пожилого возраста по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Применение в комбинации с другими

лекарственными средствами При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавирритонавир или глекапревирпибрентасвир доза препарата АторвастатинФП не должна превышать 10 мг в сутки (см. раздел «Особые указания»). Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ, ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвиргразопревир, симепревир), кларитромицином, итраконазолом и летермовиром. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром одновременно с циклоспорином.

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 верхней границей нормы, беременность, период грудного вскармливания, женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции, возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет), одновременное применение с фузидовой кислотой, врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Аторвастатин противопоказан при беременности. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Применение препарата АторвастатинФП противопоказано у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГКоАредуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию. Период грудного вскармливания Аторвастатин противопоказан в период грудного вскармливания. Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

Побочные действия

Классификация побочных реакций по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (⩾110), часто (⩾1100, 30 кгм2, повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе). Нарушения психики: нечасто — «кошмарные» сновидения, бессонница, частота неизвестна — депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: часто — головная боль, нечасто — головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия, редко — периферическая нейропатия, частота неизвестна — потеря или снижение памяти. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — возникновение «пелены» перед глазами, редко — нарушение зрения. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — шум в ушах, очень редко — потеря слуха. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — боль в горле, носовое кровотечение, частота неизвестна — единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении). Нарушения со стороны желудочнокишечного тракта: часто — запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, нечасто — рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — гепатит, редко — холестаз, очень редко — вторичная почечная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, алопеция, редко — ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в т.ч. синдром СтивенсаДжонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Нарушения со стороны скелетномышечной и соединительной ткани: часто — миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечноскелетные боли, нечасто — боль в шее, мышечная слабость, редко — миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия), частота неизвестна — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — импотенция, очень редко — гинекомастия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка. Лабораторные и инструментальные данные: часто — отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), нечасто — лейкоцитурия, частота неизвестна — повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1). Дети Побочные реакции, связанные с приемом аторвастатина по количеству не отличались от реакций на фоне приема плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом АторвастатинФП нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активность КФК. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими препаратами

Во время лечения ингибиторами ГМГКоАредуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липиднижаюгцих дозах (более 1 г в сутки) или ингибиторов изофермента CYP3A4транспортного белка (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств — производных азола) повышается риск миопатии (см. раздел «Особые указания»). Ингибиторы изофермента CYP3A4 Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4. Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует, по возможности, избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы аторвастатина. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, вера памил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГКоАредуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и аторвастатина не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и одновременное применение этих препаратов с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. В связи с этим рекомендуется снизить максимальную дозу аторвастатина и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора. Гемфиброзилфибраты

На фоне применения фибратов в монотерапии периодически отмечали нежелательные реакции, касающиеся скелетномышечной системы, в т.ч. рабдомиолиз. Риск таких реакций возрастает при одновременном применении фибратов и аторвастатина. В случае, если одновременного применения этих препаратов невозможно избежать, то следует применять минимальную эффективную дозу аторвастатина, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов. Эзетимиб Применение эзетимиба связано с развитием нежелательных реакций со стороны скелетномышечной системы, в т.ч. с развитием рабдомиолиза. Риск таких реакций повышается при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение. Эритромицинкларитромицин При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4 наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»). Ингибиторы протеаз Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови. Дилтиазем Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Фармакокинетика»). Циметидин Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено (см. раздел «Фармакокинетика»). Итраконазол Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг проводило к увеличению значения AUC аторвастатина (см. раздел «Фармакокинетика»). Грейпфрутовый сок Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Фармакокинетика»). Ингибиторы транспортного белка Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени (см. раздел «Фармакокинетика»). Одновременное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мгкг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7) (см. раздел «Фармакокинетика»). Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, протеина, ассоциированного с МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»), Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна

превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел «Фармакокинетика»), Летермовир является ингибитором транспортеров Pgp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B11B3, таким образом, он усиливает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Величина опосредованных лекарственных взаимодействий изофермента CYP3A и транспортеров OATP1B11B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром одновременно с циклоспорином. Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»). Индукторы изофермента CYP3A4 Одновременное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, рифампицином или препаратами Зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента 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 (см. раздел «Фармакокинетика»). Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии. Антациды Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови (изменение AUC: 0,66), однако степень снижения концентрации ХСЛПНП при этом не изменялась. Феназон Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома, не ожидается. Колестипол При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась (изменение AUC: 0,74), однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности. Дигоксин При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с

аторвастатином в дозе 80 мг в сутки концентрация дигоксина увеличивалась (изменение AUC: 1,15). Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения. 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. Пероральные контрацептивы При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение концентрации норэтистерона (изменение AUC: 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC: 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин. Терфенадин При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено. 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 отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить так же, 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. Колхицин Несмотря на то, что исследования одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность. Амлодипин В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых испытуемых, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1,18). Фузидовая кислота Во время постмаркетинговых исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых использование фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно

быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли. Другая сопутствующая терапия В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено, исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились. Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, фосампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвиргразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Особые указания

Влияние на печень Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10, 20, 40 и 80 мг составляла 0,2, 0,2, 0,6 и 2,3%, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без какихлибо клинических последствий. До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата АторвастатинФП или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз, АЛТ и АСТ следует

контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата АторвастатинФП (см. раздел «Побочное действие»). Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя иили имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата АторвастатинФП (см. раздел «Противопоказания»). При необходимости совместного применения с летермовиром доза препарата АторвастатинФП не должна превышать 20 мг в сутки. Не рекомендуется назначать препарат АторвастатинФП пациентам, принимающим комбинацию препаратов летермовирциклоспорин. Действие на скелетные мышцы У пациентов, получавших аторвастатин, отмечалась миалгия (см. раздел «Побочное действие»). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц иили выраженным повышением активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию препаратом АторвастатинФП следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетика»). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, иили транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 — основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя препарат АторвастатинФП в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧВГС или никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г в сутки), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не рекомендуется одновременное использование аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными

средствами»). До начала лечения Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начала терапии аторвастатином: нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе, уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГКоАредуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе иили 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 в плазме крови, такие как, взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В таких ситуациях следует оценить соотношение пользариск и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента. В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) не следует начинать терапию аторвастатином. При применении аторвастатина, как и других ингибиторов ГМГКоАредуктазы описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетномышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водноэлектролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом АторвастатинФП следует временно прекратить или полностью отменить. Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL) В ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ИБС, недавно перенесших инсульт или ТИА, на начальном этапе, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, была отмечена более высокая частота случаев развития геморрагического инсульта, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Повышенный риск особенно был заметен у пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе в начале исследования. У данной группы пациентов соотношение пользариск при приеме аторвастатина в дозе 80 мг достаточно не определено, в связи с этим перед началом терапии следует тщательно оценить возможный риск развития геморрагического инсульта у таких пациентов.

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или ТИА в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг в сутки, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатина против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе аторвастатина против 2х в группе плацебо). Однако, у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг в сутки, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечнососудистых событий (123 против 204). Сахарный диабет Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГКоАредуктазы (статины), как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии ингибиторами ГМГКоАредуктазы (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 ммольл, ИМТ >30 кгм2, повышенная концентрация ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями. Интерстициальное заболевание легких На фоне терапии некоторыми ингибиторами ГМГКоАредуктазы (статинами), особенно на фоне длительной терапии, отмечались единичные случаи интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае, если у пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, следует отменить терапию аторвастатином. Эндокринная функция При применении ингибиторов ГМГКоАредуктазы (статинов), в т.ч. и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1) и концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГКоАредуктазы (статины). Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Данных о влиянии препарата АторвастатинФП на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке). Хранить в местах, недоступных для детей.