Инструкция по применению
Вазатор Таблетки 20 мг 30 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Индия
Производитель: Эдж Фарма Прайвет
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Аторвастатин
Количество в упаковке: 30



Описание

Дозировка 20 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, желтого цвета. На изломе видны два слоя, ядро - от белого до почти белого цвета.

Действующее вещество

Аторвастатин

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг, содержит: активное вещество: аторвастатин кальция - 20,68 мг, (с учетом избытка 3%) - 21,34 мг, (в пересчете на аторвастатин) - 20 мг, вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая - 43,70 мг, лактозы моногидрат - 54,95 мг, кальция карбонат - 5,00 мг, повидон - 5,00 мг, кремния диоксид коллоидный - 5,00 мг, кроскармеллоза натрия - 7,00 мг, магния стеарат - 3,00 мг. оболочка: гипромеллоза - 4,10 мг, макрогол 6000 - 1,20 мг, титана диоксид - 0,60 мг, тальк - 1,20 мг, краситель железа оксид желтый - 0,07 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TCmax) в плазме крови составляет 1-2 часа. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (Cmax) на 20% выше, а площадь под кривой концентрация-время (AUC) - на 10% ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95-99% по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность - около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или 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 ХС-ЛПНП 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 ХС-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат. Распределение Средний объём распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98%. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25 т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты. 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- редуктазы, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы 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 фактора свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследование in vitro также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермаента 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 препаратами). Выведение Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболита (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения (T1/2) составляет около 14 ч, при этом

ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 часов благодаря их наличию. После прием внутрь в моче обнаруживается менее 2% от принятой дозы препарата. Особые группы пациентов Пожилые пациенты Концентрация 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 пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено. Дети В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией холестерина - ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 мг или 10 мг или таблеток, покрытых оболочкой в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки, соответственно. Единственная значительна 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 о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХС-ЛПНП 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 термальной стадией почечной недостаточности не проводились. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови. Недостаточность функции печени Концентрация препарата значительно повышается (Стах примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел Противопоказания). Печеночный захват вех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCOB1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCOB1 c521cCC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (c.521TT). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны. Взаимодействие с другими лекарственными средствами Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина Препарат, дозировка Аторвастатин   Доза (мг) Изменение AUC& Изменение Cmax & Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут,

постоянная доза 10 мг один раз в сутки, в течении 28 дней ↑8,7 ↑ 10,7 Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в стуки, в течение 7 дней 10 мг, однократно ↑9,4 ↑8,6 Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней 20 мг, однократно ↑7,88 ↑8,6 Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней 40 мг, однократно ↑2,30 ↑2,66 Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней 20 мг один раз в сутки, в течение 4 дней ↑5,9 ↑4,7 †Сааквинавир 400 мг 2 раза в сутки /ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней 40 мг, один раз в сутки, в течении 4 дней ↑3,9 ↑4,3 Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней 80 мг один раз в сутки, в течении 8 дней ↑4,4 ↑5,4 Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней. ↑3,4 ↑2,25 Итраконазол 200 мг один раз в сутки, в течение 4 дней 40 мг, однократно ↑3,3 ↑20% Фосампренавир 700 мг два раза в сутки /ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней. ↑2,53 ↑2,84 Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течении 14 дней 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней. ↑2,3 ↑4,04 Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течении 14 дней 10 мг один раз в стуки, в течение 28 дней ↑ 0,74 ↑2,2 Препарат, дозировка Аторвастатин   Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки* 40 мг, однократно ↑0,37 ↑0,16 Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, в течение 28 дней 40 мг, однократно ↑0,37 0 Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней 10 мг, однократно ↑0,33 ↑0,38 Амлодипин 10 мг, однократно 80 мг, однократно ↑0,15 ↓0,12 Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель 10 мг один раз в стуки, в течение 2 недель ↓0,001 ↓0,11 Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 28 дней 40 мг один раз в стуки, в течение 28 дней Не установлено ↓0,26** Маалокс ТС 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней 10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней ↓0,33 ↓0,34 Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней 10 мг, в течение 3 дней ↓0,41 ↓0,01 Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение)1 40 мг, однократно ↑0,30 ↑2,7 Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием)† 40 мг, однократно ↓0,80 ↓0,40 Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней 40 мг, однократно ↑0,35 ↓менее 1% Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней 40 мг, однократно ↑0,03 ↑0,02 & коэффициент изменения [(1-B)/B)], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме; * При значительном потреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл - 1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 1,5 раз) и/или Cmax (до 0,71 раз); ** Образец был взят однократно через 8-16 часов после приема препарата; †Так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин

одновременно. Более поздний прием аторвастатина после приема рифампицина связан со значительным снижением концентрации атовастатина в плазме крови. † Дозы саквинавира и ритонавира, применявшиеся в данном исследовании отличаются от дозировок, которые используются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при киническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина. Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов Аторвастатин Препарат, применяемы одновременно с аторвастатином, дозировка   Препарат/Доза (мг) Изменение AUC& Изменение Cmax& 80 мг один раз в сутки, в течение 15 дней Антипирин, 600 мг, однократно ↑0,03 ↓0,11 80 мг один раз в сутки, в течение 14 дней Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки, в течение 20 дней ↑0,15 ↑0,20 40 мг один раз в сутки, в течение 22 дней Пероральные контрацептивы один раз в сутки, в течение 2 месяцев   - норэтиндрон 1 мг ↑0,28 ↑0,23 - этинилэстрадиол 35 мкг ↑0,19 ↑0,30 10 мг, однократно Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/риотнавир 200 мг раза в сутки, в течение 7 дней Не меняется Не меняется 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней ↓0,27 ↓0,18 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней Не меняется Не меняется & коэффициент изменения [(I-B)/B)], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме.

Показания

Гиперхолестеринемия: в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС/ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированный (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa или IIb (по классификации Фредриксона)), когда ответ на диету или другие немедикаментозные методы терапии недостаточны, для снижения повышенного общего холестерина и ХС /ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам терапии (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений: профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска, вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости реваскуляризации.

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом лечения препаратом Вазатор 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 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Вазатор необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов плазмы крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гипелипидемия Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Вазатор составляет 10 мг 1 раз в сутки, терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигается максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется. Гомозиготная 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

увеличена до максимальной - 80 мг в сутки, либо возможность сочетать секвестранты желчных кислот с приемом аторвастатина в дозе 40 мг в сутки. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения значений ХС-ЛПНП, 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 20 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта. Опыт применения дозы более 20 мг (соответствует дозе 0,5 мг/кг) ограничен. Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от целей гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше. Недостаточность функции печени При недостаточности функции печени дозу препарата Вазатор необходимо снижать, при регулярном контроле активности печеночных грансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Недостаточность функции почек Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП, поэтому коррекция дозы препарата не требуется. Пожилые пациенты Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Вазатор у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекция дозы не требуется (см.рвздел Фармакокинетика). Применение в комбинации с другими лекарственными средствами При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром или комбинацией типринавир/ритонавир доза препарата Вазатор не должна превышать 10 мг/сут. (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), кларитромицином и итраконазолом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к аторвастатину и/или к любому из компонентов препарата, активные заболевания печени или повышение активности „печеночных" трансминаз в плазме крови неясного генеза (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), применение у женщин репропродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции, одновременное применение с фузидовой кислотой, возраст до 10 лет - для пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, возраст до 18 лет при применении по другим показателям (эффективность и безопасность применения не установлены), беременность, период грудного вскармливания (см. раздел Применение во время беременности и в период грудного вскармливания), непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

Вазатор противопоказан при беременности. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Применение Вазатора противопоказано у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-Коа-редуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию. Вазатор противопоказан в период кормления грудью. 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

Вазатор обычно хорошо переносится, побочные реакции, как правило, легкие и проходящие. Побочные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто - ≥1/100 до Нарушение психики: Нечасто - кошмарные сновидения, бессонница. Неизвестно - депрессия. Нарушение со стороны нервной системы: Часто - головная боль. Нечасто - головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия. Редко - периферическая нейропатия. Неизвестно - потеря или снижение памяти. Нарушение со стороны органа зрения: Нечасто - возникновение пелены перед глазами. Редко - нарушения зрения. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтовые 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. Неизвестно - единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно

при длительном применении). Нарушения со стороны пищеварительного 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 печеночная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Нечасто - крапивница, кожный зуд, сыпь, алопеция. Редко - ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Часто - миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли. Нечасто - боль в шее, мышечная слабость. Редко - миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия). Неизвестно - 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. Неизвестно - повышение концентрации гликозилированого гемоглобина (HbA1)/. Нарушения со стороны иммунной системы: Часто - аллергические реакции. Очень редко - анафилаксия. Нарушения со стороны обмена вещества и питания: Часто - гипергликемия. Нечасто - гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия. Неизвестно - сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкоз крови натощак ≥5,6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м2, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе). Нарушения со стороны органов кроветворения: Редко - тромбоцитопения. Инфекции и инвазии: Часто - назофарингит. Дети Побочные реакции, связанные с приемом препарата Вазатор по количеству не отличались от реакций на фоне приема плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

Передозировка

Специфического антидота нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует проводить контроль функции печени и определение активности креатинфосфокиназы (КФК). Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими препаратами

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидоснижающих дозах (более 1 г /сут) или ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств - производных азола) повышает риск развития миопатии (см. раздел Особые указания). Ингибиторы изофермента CYP3A4 Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное 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, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. На фоне одновременного применения ГМГ-КоА-редуктазы (статиов) и эритромицина отмечался 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. Ингибиторы транспортного белка OATPIB1 Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортного белка OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина. Так, совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут. приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 7,7 раза (см раздел Способ применения и дозы). Влияние угнетения функции транспортёров печеночного захвата на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. В случае, если невозможно избежать одновременного применения таких препаратов, рекомендуется уменьшение дозы и

контроль эффективности терапии. Гемфиброзил/фибраты На фоне применения фибратов в монотерапии периодически отмечали нежелательные реакции, в том числе рабдомиолиз, касающиеся скелетно-мышечной системы. Риск развития 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, в том числе рабдомиолиза, со стороны скелетно-мышечной системы. Риск развития таких реакций повышается при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение. Эритромицин/кларитромицин При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови. Ингибиторы протеаз Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови. Дилтиазем Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом 240 мг, приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Циметидин Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено. Итраконазол Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению AUC аторвастатина. Грейпфрутовый сок Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют фермент CYP3A4, его чрезмерное употребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови. Индукторы изофермента CYP3A4 Совместное 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 (индукторами 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. 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 примерно на 35%, однако степень

снижения концентрации ХС-ЛПНП 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 с колестиполом концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 25%. 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/сут концентрация дигоксина увеличилась примерно на 20%. 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 значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20% соответственно. 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 клинических исследованиях 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 сек. 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, получавших терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительно изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить также, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами. 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 При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась. 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 препаратами 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 с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), 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 препарата Вазатор 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 препарат Вазатор. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг 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 препарата Вазатор, временной или полной отмене препарата активность печеночных трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата Вазатор в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий. До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Вазатор или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функции печени следует контролировать также при проявлении 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 Вазатор (см. раздел Побочное действие). Вазатор следует принимать с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность печеночных трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Вазатор (см. раздел Противопоказания). Действие на скелетные мышцы У пациентов, получавших Вазатор, отмечались миалгия (см раздел Побочное действие). Диагноз миопатии следует предполагать, у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК (более чем в К) раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию препаратом Вазатор следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрения на ее развитие. Риск миопатии при лечении препаратами этого класса повышался при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицииа, делавирдина, стирипентола, кетоканазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.), гемфиброзила или других фибратов, боцепревира, эритромицина, никотиновой кислоты в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут), эзетимиба, азольных противогрибковых средств, колхицина, телапревира, боцепревира или комбинации типранавир/ритонавир. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4, - основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя Вазатор в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислоты в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут), 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. Временная отмена аторвастатина может быть целесообразной во время лечения фузидовой кислотой. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см.раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). 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 пациентов в анамнезе или в семейном анамнезе,   уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов па мышечную ткань,   заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах,   у пациентов в возрасте 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 препаратами).   В таких ситуациях следует оцепить соотношение риск/польза 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 препарата Вазатор как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы 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 скелетно-мышечной системы. При проявлении 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 водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратов Вазатор следует временно прекратить или полностью отменить. Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при проявлении 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 ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, 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 польза/риск при приеме аторвастатиина 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 пациентов без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатиина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатиина 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 аторвастатиина против 2-х в группе плацебо). Однако у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут, было меньше инсультов любого типа (2665 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204). Сахарный диабет Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (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 ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м2, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями. Интерстициальное заболевание легких На фоне терапии некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (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 пациентов подозревается интерстициальное заболевание легких, следует отменить терапию аторвастатином. Эндокринная функция При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе 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 ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Данные о влиянии аторвастатина на способность управлять транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания отсутствуют, но, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении вышеперечисленных видов деятельности.

Условия хранения

В сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.