

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АТОРВАСТАТИН МЕДИСОРБ

Перед применением препарата полностью прочитайте инструкцию. Храните инструкцию вместе с препаратом до окончания приема.

Регистрационный номер: ЛП-003916
Торговое наименование препарата: Аторвастатин Медисорб
Международное непатентованное наименование: аторвастатин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на 1 таблетку:
 действующее вещество:
 аторвастатин кальция тригидрат (в пересчете на аторвастатин) 10,84 мг (10 мг), 21,68 мг (20 мг) или 43,36 мг (40 мг);
 вспомогательные вещества:
 лактозы моногидрат (сахар молочный), крахмал картофельный, кальция карбонат, гипро-лаза (гидроксипропилцеллюлоза), кроскармеллоза натрия, тальк, кальция стеарат;
 оболочка таблетки:
 гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол-6000 (полиэтиленгликоль высокомолекулярный), тальк, титана диоксид.
Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа:
 гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.
Код АТХ: С10АА05
Фармакологические свойства
Фармакодинамика

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предше-ственника стероидов, включая холестерин. Синтетическое гиполипидемическое средство. У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемей-ными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрации общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотно-сти (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Аторвастатин снижает концентрацию ХС и ХС-ЛПНП 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 выра-женное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятны-ми качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает концентрацию ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчи-вой к терапии другими гиполипидемическими средствами. Аторвастатин в дозах от 10 мг до 80 мг в сутки снижает концентрацию общего ХС на 30-46%, ХС-ЛПНП – на 41-61%, апо-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 том числе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентра-цию общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В, ТГ и повышает концентрацию хо-лестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛПВП). У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП при лечении аторвастатином (в до-зах 10-80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1-8,7% и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29-44% и 37-55%, соответственно. Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда – на 26% (ис-следование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гипולי-пидемической терапии (MIRACL)).

У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызы-вает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет). Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторваста-тина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтическо-го эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»). Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии. **Профилактика сердечно-сосудистых осложнений** Аторвастатин в дозе 10 мг снижает фатальный и нефатальный инфаркты в сравнении с плацебо у пациентов с артериальной гипертензией и тремя и более факторами риска (Англо-Скандинавское исследование по оценке исхода сердечных заболеваний (ASCOT-LLA)). Аторвастатин в дозе 10 мг снижает риск развития следующих осложнений:

	Снижение риска
Коронарные осложнения (ишемическая болезнь сердца (ИБС) с летальным исходом и фатальный инфаркт миокарда (ИМ))	36%
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры рева-скуляризации	20%
Общие сердечно-сосудистые осложнения	29%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26%

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает риск развития следу-ющих сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП (исследование аторвастатина при сахарном диабете 2 типа (CARDS)):

	Снижение риска
Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, чрескожная транслюми-нальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляри-зации, инсульт)	37%
ИМ (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда)	42%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48%

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг в сутки приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4% за 1,8 месяца терапии (исследование обратного развития коро-нарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

Повторный инсульт

Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки уменьшает риск повторного фатального или нефаталь-ного инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации холестерина (SPARCL)), на 16% по сравнению с плацебо. При этом значительно снижается риск основных сердечно-сосудистых осложнений и проце-дур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечается у всех групп пациентов, кроме той, куда вошли пациенты с первичным или повторным геморрагическим инсультом.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает развитие следующих осложнений (по данным исследования TNT-лечение до достижения новых целевых концентраций липидов):

	Аторвастатин 80 мг
Сердечно-сосудистые осложнения (ИБС с летальным исхо-дом и нефатальный ИМ)	8,7%
ИМ нефатальный, не связанный с процедурой	4,9%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	2,3%
Госпитализация по поводу застойной сердечной недоста-точности	2,4%
Шунтирование коронарной артерии или другие процедуры реваскуляризации	13,4%
Документированная стенокардия	10,9%

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь. Время достижения его макси-мальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) составляет 1-2 часа. У женщин максималь-ная концентрация аторвастатина (C_{max}) на 20% выше, а площадь под кривой «концентра-ция-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 биодос-тупность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудоч-но-кишечного тракта и/или при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции аторвастатина (на 25% и 9%, соответ-ственно), однако снижение холестерина-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторваста-тина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC, примерно, на 30%), чем после приема в утреннее время, снижение уровня холестерина ЛПНП 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 эритроцитах/плазме крови со-ставляет около 0,25, то есть аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные производные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент СYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствуют повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одно-временном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента СYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным об-разом, изоферментом СYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента СYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеноч-ного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишеч-но-печеночной рециркуляции). Период полувыведения (T_{1/2}) аторвастатина составляет около 14 часов, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих мета-болитов и сохраняется около 20-30 часов благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% от принятой дозы препарата. Не выводится в ходе ге-модиализа, так как аторвастатин в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Концентрация аторвастатина в плазме крови пациентов старше 65 лет выше (С_{max} при-мерно на 40%, AUC примерно на 30%), чем у взрослых пациентов молодого возраста, однако существенных различий в гиполипидемической эффективности препарата при 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, соответ-ственно. Единственная значительная ковариата в фармакокинетической модели популя-ции, 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-гидроксаторвастатина отмеча-лось последовательное снижение холестерина-ЛПНП и холестерина.

Пациенты мужского и женского пола

У женщин С_{max} на 20% выше, а AUC – на 10% ниже, чем у мужчин. Данные различия клинически незначимы, в целом не отмечается клинически значимых различий между мужчинами и женщинами в воздействии на показатели липидного обмена.

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 па-циентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследования применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин выводится из ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками крови.

Недостаточность функции печени

Концентрация аторвастатина значительно повышается (С_{max} примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классифи-кации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, про-исходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфиз-мом SLCO1B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 с 521С) связан с повышенным экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (с 521ТТ). Нарушение захвата ато-рвастатина печеночью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Препарат	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ⁶	Изменение C _{max} ⁶
Циклоспорин 5,2 мг /кг /сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 8,7	↑ 10,7
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ 9,4	↑ 8,6

Телупревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ 7,88	↑ 10,6
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
‡ Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,9	↑ 4,3
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 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/ритона-вир 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 течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,3	↑ 4,04
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 0,74	↑ 2,2
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	↑ 0,51	0
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ 0,33	↑ 0,38
Амлодипин 10 мг, одно-кратно	80 мг, однократно	↑ 0,15	↓ 0,12
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	↓ 0,001	↓ 0,11
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 28 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 28 недель	Не установ-лено	↓ 0,26 **
Маалокс TC® 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 приме-нение) †	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

⁶ коэффициент изменения [(I-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) отме-чались большее увеличение AUC (до 1,5 раз) и/или C_{max} (до 0,7 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 рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина 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 клиническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.
Влияние аторвастатина на фармакокинетику других лекарственных средств

Аторвастатин	Аторвастатин		
	Препарат /Доза (мг)	Изменение AUC ⁶	Изменение C _{max} ⁶
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 - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 0,28 ↑ 0,19	↑ 0,23 ↑ 0,30
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 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

⁶ коэффициент изменения [(I-B)/B], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме;

Показания применения

Гиперхолестеринемия

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холесте-рина, холестерина-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолесте-ринемией, включая семейную гиперхолестеринемией (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соот-ветственно тип IIa или IIb (по классификации Фредриксона), когда ответ на диету или другие немедикаментозные методы терапии недостаточны;
 - для снижения повышенного общего холестерина, холестерина-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 собы-тий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска;
 - вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца с целью снижения смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости реваскуляризации;

Противопоказания

- повышенная чувствительность к аторвастатину и/или любому из компонентов препа-рата;
- активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в три 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 ги-перхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет);
- одновременное применение с фузидовой кислотой;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, у пациентов, имеющих в анамнезе заболе-вания печени.

У пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза (нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациентов в анамнезе или в семейном анамнезе, уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-ре-дуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (например, взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Аторвастатин противопоказан при беременности. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекват-ными методами контрацепции. Применение аторвастатина 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 исследовании на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию.

В случае выявления беременности или подозрения на нее в процессе лечения аторваста-тином, прием препарата следует немедленно прекратить на весь период беременности или до тех пор, пока не будет установлено отсутствие беременности.

Аторвастатин противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в период грудного вскармливания, грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи.

Перед началом лечения препаратом Аторвастатин Медисорб, 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 подбирается с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Для большинства пациентов начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг.

В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Аторваста-тин Медисорб необходимо каждые 2-4 недели контролировать концен-трацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректи-ровать дозу препарата.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) ги-перлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Аторваста-тин Медисорб 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 кон-центрации ХС-ЛПНП на 18-45%).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальная доза 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 atorvastatina в дозе 40 мг в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В исследованиях первичной профилактики доза atorvastatina составляла 10 мг в сутки. Может показаться повышение дозы с целью достижения значений холестерина-ЛПНП соответствующих современным рекомендациям.

Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 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 цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше.

Нарушения функции печени

При недостаточности функции печени дозу препарата Аторвастатин Медисорб необходимо снижать при регулярном контроле сывороточной активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Пациентам с нарушениями функции почек и пациентам пожилого возраста коррекция доз препарата не требуется.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телупревиrom или комбинацией типранавир/ритонавир дозу препарата Аторвастатин Медисорб не должна превышать 10 мг/сут (см. раздел «Особые указания»).

Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу препарата Аторвастатин Медисорб при одновременном применении ингибиторами протеазы ВИЧ, ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом.

При необходимости одновременного применения с боцепревиrom доза atorvastatina не должна превышать 40 мг/сут.

Побочное действие

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

Частота нежелательных реакций классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту возникновения нежелательных реакций невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: часто – назофарингит;

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения; *Нарушения со стороны иммунной системы:* часто – аллергические реакции; нечасто – крапивница; очень редко – анафилаксия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения метаболизма и питания: часто – гипергликемия; нечасто – гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия; частота неизвестна – сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Психические нарушения: нечасто – «кошмарные» сновидения, бессонница; частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головкружение, парестезия, гипестезия, нарушения 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 лабиринта: 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 (особенно при длительном применении).

Желудочно-кишечные нарушения: 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 – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, alopecia; редко – ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость в области суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли; нечасто – боль в шее, мышечная слабость; редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – импотенция; очень редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – отклонение от норм результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК); нечасто – лейкоцитурия; частота неизвестна – повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Дети

Нежелательные реакции, связанные с приемом atorvastatina по количеству не отличались от реакции на фоне приема плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или производителю. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом Аторвастатин Медисорб нет.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активность КФК. Поскольку atorvastatin активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) или ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств – производных азола) повышается риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку atorvastatin метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение atorvastatina с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации atorvastatina 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 atorvastatina в плазме крови. Следует по возможности избежать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, дельавирдин, стирепентол, кетоканазол, вориконазол, итраконазол, позаканазол и ингибиторы протеазы ВИЧ/ВГА, 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 atorvastatina.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови. На фоне одновременного применения ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамилла и atorvastatina не проводились. Известно, что и амиодарон и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4 и одновременное применение этих препаратов с atorvastatinom может привести к повышению экспозиции atorvastatina. В связи с этим, рекомендуется снизить максимальную дозу atorvastatina 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 OATP 1B1

Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортного белка OATP 1B1. Ингибиторы OATP 1B1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность atorvastatina. Так, совместное применение atorvastatina в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови в 7,7 раза. Влияние угнетения функции транспортеров печеночного захвата на концентрацию atorvastatina 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 atorvastatina. В случае, если одновременного применения этих препаратов невозможно избежать, следует применять минимальную эффективную дозу atorvastatina, 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 atorvastatina. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.

Эритромицин/кларитромицин

При одновременном применении atorvastatina и эритромицина (500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации atorvastatina в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение atorvastatina с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации atorvastatina в плазме крови.

Дилтиазем

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

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия atorvastatina с циметидином не обнаружено.

Итраконазол

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

Грейпфрутовый сок

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

Индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение atorvastatina с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, рифампицином или препаратами Зверобой продырявленного) может приводить к снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP 1B1), рекомендуется одновременное применение atorvastatina и рифампицина, поскольку отсроченный прием atorvastatina после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. Однако, влияние рифампицина на концентрацию atorvastatina в гепатоцитах неизвестно и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой терапии.

Антациды

Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и алюминия гидроксид, снижал концентрацию atorvastatina 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.

Колестинол

При одновременном применении с колестинолом концентрация atorvastatina в плазме крови снижалась примерно на 25%. Однако гиполипидемический эффект комбинации atorvastatina и колестинола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

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 atorvastatinom в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с atorvastatinom, требуют соответствующего наблюдения.

Азитромицин

При одновременном применении atorvastatina в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрации atorvastatina в плазме крови не изменялась.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении atorvastatina и пероральных контрацептивов, содержащих нортестостерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC нортестостерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20% соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей atorvastatin.

Терфенадин

При одновременном применении atorvastatina и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

Варфарин

В клинических исследованиях у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином при одновременном применении atorvastatina в дозе 80 мг в сутки, варфарином в небольшом увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 сек. в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии atorvastatinom. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить терпимое время до начала терапии atorvastatinom 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 также, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы atorvastatina или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия atorvastatinom не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получала лечение антикоагулянтами.

Калхацин

Несмотря на то, что исследования одновременного применения калхацина и atorvastatina не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении atorvastatina и калхацина следует соблюдать осторожность.

Амлодипин

При одновременном применении atorvastatina в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика atorvastatina в равновесном состоянии не изменялась.

Фузидовая кислота

В период пострегистрационного наблюдения были отмечены случаи развития рабдо-

миолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая atorvastatin, и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых использование фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статином 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, необходимо совместного применения atorvastatina 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 atorvastatin 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 atorvastatina при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавира с ритонавиром и нефпинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу atorvastatina.

Особые указания

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса при лечении atorvastatina отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ в плазме крови. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших atorvastatin. Частота подобных изменений при применении atorvastatina в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2%, 0,2%, 0,6% и 2,3% соответственно. Повышенные активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы atorvastatina, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием atorvastatina в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Аторвастатин Медисорб 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 Аторвастатин Медисорб. Препарат Аторвастатин Медисорб следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Аторвастатин Медисорб (см. раздел «Противопоказания»).

Действие на скелетные мышцы

Пациенты с диффузной миалгией, вялостью или слабостью мышц и/или значительным повышением активности КФК представляют собой группу риска в отношении развития миопатии (определяемой как боли в мышцах с сопутствующим повышением активности КФК более, чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы).

Терапию препаратом Аторвастатин Медисорб следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие.

Риск миопатии при лечении препаратами этого класса повышался при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, дельавирдина, стирепентола, кетоканазола, вориконазола, итраконазола, позаканазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.), гемфиброзила или других фибратов, бопревире, эритромицина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), эзетимиба, азольных противогрибковых средств, колхицина, телупревира или комбинации типранавир/ритонавир. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 – это основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации atorvastatina. Применяя препарат Аторвастатин Медисорб в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидснижающих 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 рассмотреть возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств. Не рекомендуется одновременное использование atorvastatina и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена atorvastatina. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторингирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, predisposing к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начала терапии atorvastatinom:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе;
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;
- заболевания печени в анамнезе и/или 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, predisposing к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации atorvastatina в плазме крови, такие, как взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В таких случаях следует оценить 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 atorvastatinom.

При применении atorvastatina, 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 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 водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Аторвастатин Медисорб следует временно прекратить или полностью отменить.

Отмечены очень редкие случаи развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии во время терапии или при прекращении применения статинов. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия клинически характеризуется стойкой слабостью проксимальных мышц и повышением активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами.

Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необычных болей или мышечной слабости, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Не следует определять активность КФК после значительных физических нагрузок или при наличии других состояний (например, травмы, внутримышечные инъекции), которые могут быть причиной повышения активности КФК и затруднять интерпретацию полученных результатов.

В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) рекомендуется повторить анализ через 5-7 дней для подтверждения полученных результатов.

Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина в плазме крови (SPARCL)

В ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, на начальном этапе, получавших atorvastatin в дозе 80 мг, была отмечена более высокая частота случаев развития геморагического инсульта по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Повышенный риск особенно был замечен у пациентов с геморагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе в начале исследования. У данной группы пациентов соотношение польза/риск при приеме atorvastatina в дозе 80 мг достаточно не определено, в связи с этим перед началом терапии следует тщательно оценить возможный риск развития геморагического инсульта у таких пациентов.

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациентов без ишемической болезни сердца, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен atorvastatin 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморагических инсультов в группе atorvastatina 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 – в группе atorvastatina, против 33 – в группе плацебо). Пациенты с геморагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморагического инсульта (7 – в группе atorvastatina, против 2-х – в группе плацебо). Однако у пациентов, получавших atorvastatin 80 мг/сут, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204).

Сахарный диабет

Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) 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>30кг/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 пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, следует отменить терапию atorvastatinom.

Эндокринная функция

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и atorvastatina, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и концентрация глюкозы в плазме крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами

Данные о влиянии atorvastatina на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций отсутствуют, но, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении вышеперечисленных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 таблеток ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.
Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

Производитель:
Акционерное общество «Медисорб»
Юридический адрес:
614113, Россия, г. Пермь, ул. Гальперина, 6
Адрес места осуществления производства:
614113, Россия, г. Пермь, ул. Причальная, 4-16
Организация, принимающая претензии от потребителей:
АО «Медисорб» 614113, Россия, г.Пермь, ул.Гальперина, 6.
Тел./факс: (342) 259-41-41
e-mail: info@medisorb.ru,
www.medisorb.ru

