

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 20__ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

АТОРВАСТАТИН-САНТО®

Международное непатентованное название

Аторвастатин

Лекарственная форма, дозировка

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

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, простые. HMG-CoA-редуктазы ингибиторы. Аторвастатин

Код АТХ C10AA05

Показания к применению

- дополнение к диете для снижения повышенного уровня общего холестерина (ОХс), холестерина липопротеиды низкой плотности (Хс-ЛПНП), аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте от 10 лет и с первичной гиперхолестеринемией, в том числе наследственной (гетерозиготной) гиперхолестеринемией или комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (соответствует типам IIa и IIb классификации Федриксона), когда диета и другие немедикаментозные меры не оказывают достаточного эффекта.
- для снижения уровня общего холестерина (ОХс) и холестерина ЛПНП (Хс-ЛПНП) у взрослых с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в дополнение к другим методам лечения (например, аферез ЛПНП), или в тех случаях, когда применение других методов невозможно.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений у взрослых пациентов, у которых имеется высокий риск первого сердечно-сосудистого события, в

качестве дополнительной меры на фоне коррекции других факторов риска.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- активное заболевание печени или повышение активности трансаминаз сыворотки (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза
- беременность и период лактации, а также женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции
- лечение гепатита С противовирусными препаратами глекапревир/пибрентасвир.

Необходимые меры предосторожности при применении

Действие на печень

До начала лечения и периодически во время лечения необходимо контролировать показатели функции печени. При развитии у пациентов любых проявлений или симптомов, свидетельствующих о нарушении функций печени следует провести у них определение биохимических показателей крови. При повышении активности трансаминаз их уровень следует контролировать вплоть до нормализации. Если активность трансаминаз, более чем в три раза превышающая верхнюю границу нормы (ВГН), сохраняется, рекомендуется снизить дозу или отменить прием АТОРВАСТАТИН-САНТО®.

Следует с осторожностью применять АТОРВАСТАТИН-САНТО® у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих в анамнезе заболевания печени. Профилактика инсультов путем агрессивного снижения уровня холестерина (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels – SPARCL).

Для пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт, соотношение риска и пользы аторвастатина в дозе 80 мг неизвестно, поэтому перед началом лечения необходимо тщательно проанализировать потенциальный риск возникновения геморрагического инсульта.

Влияние на скелетную мускулатуру

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА - редуктазы, аторвастатина в редких случаях может оказывать влияние на скелетные мышцы и вызывать развитие миалгии, миозита и миопатии, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза (потенциально опасного для жизни состояния), который характеризуется выраженным повышением уровня креатининкиназы (КК) (в > 10 раз выше ВГН), миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к развитию почечной недостаточности.

Имеются очень редкие сообщения иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения

некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется стойкой слабостью проксимальной мускулатуры и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке, которые сохраняются несмотря на отмену лечения статинами.

При наличии у вас миастении или случаев миастении в анамнезе (заболеваний с общей мышечной слабостью, включая, в некоторых случаях, дыхательные мышцы) или глазной миастении (слабость глазных мышц), прием статинов иногда может ухудшить состояние или привести к возникновению миастении (см. раздел Описание нежелательных реакций).

До начала лечения

Поговорите со своим врачом, прежде чем принимать АТОРВАСТАТИН-САНТО®.

АТОРВАСТАТИН-САНТО® следует с осторожностью назначать пациентам с предрасполагающими факторами развития рабдомиолиза. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) следует измерять до начала лечения статинами в следующих ситуациях:

- нарушение функции почек
- гипотиреоз
- наследственные мышечные расстройства в личном или семейном анамнезе
- случай мышечной токсичности, вызванной статином или фибратом в анамнезе
- заболевания печени в анамнезе и/или употребление алкогольных напитков в значительном количестве
- у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) необходимость данных измерений следует рассматривать с учетом наличия других предрасполагающих факторов развития рабдомиолиза, следует рассмотреть вопрос о необходимости определения уровня КК
- ситуации, при которых возможно увеличение уровня тех или иных веществ плазмы крови, например, при взаимодействии лекарственных средств, а также у особых групп пациентов, включая лиц с наследственными заболеваниями

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, и рекомендуется проводить клинический мониторинг.

Если на начальном этапе уровень КК значительно повышен (> 5 раз выше ВГН), не следует начинать лечение препаратом.

Определение уровня креатинкиназы

Не следует измерять уровень креатинкиназы (КК) после интенсивной физической нагрузки или при наличии вероятной альтернативной причины повышения КК, так как это усложняет интерпретацию значений. Если уровни КК значительно превышают исходный уровень (более чем в 5 раз выше ВГН), для подтверждения результата следует провести повторное определение уровней КК через 5 – 7 дней.

Во время лечения

- Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать о возникновении мышечной боли, судорогах или слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.
- Если такие симптомы возникают в период лечения пациента аторвастатином, следует определить уровень КК. Если окажется, что он значительно повышен (>5 раз выше ВГН), лечение следует прекратить.
- Если симптомы со стороны мышечной ткани носят тяжелый характер и вызывают ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения, даже если уровень КК <5 раз превышает ВГН.
- Если симптомы исчезли и нормализовался уровень КК, то можно рассмотреть вопрос о повторном применении аторвастатина или другого препарата из этой группы в самой низкой дозировке при тщательном мониторинге.
- Прием аторвастатина должен быть прекращен, если будет выявлено клинически значимое повышение уровня КК (более чем в 10 раз выше ВГН), или если будет диагностирован рабдомиолиз либо подозрение на данное заболевание.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Риск рабдомиолиза возрастает при приеме аторвастатина одновременно с некоторыми лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови, например, с мощными ингибиторами СYP3A4 или транспортными белками (такими как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, в т. ч. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, саквинавир, фосампренавир и т.д.). Кроме того, может возрасти риск миопатии при одновременном использовании гемфиброзила и других производных фиброевой кислоты, противовирусных препаратов для лечения гепатита С (ВГС) (например, боцепревира, телапревира, элбасвира/гразопревира, ледипасвира/софосбувира), эритромицина, ниацина или эзетимиба. Вместо данных препаратов по возможности следует рассмотреть возможность назначения альтернативных (не взаимодействующих) лекарственных средств.

Если совместный прием данных препаратов с аторвастатином необходим, следует внимательно изучить пользу и риски сопутствующей терапии. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина. В случае применения сильных ингибиторов СYP3A4 необходимо назначать более низкую начальную дозу аторвастатина, а также рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг данных пациентов.

Риск развития миопатии и/или рабдомиолиза может быть повышен при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, аторвастатина) и даптомицина (см. раздел Описание нежелательных реакций). Следует рассмотреть возможность временной приостановки приема АТОРВАСТАТИН-САНТО у пациентов, принимающих даптомицин, за исключением случаев, когда польза от одновременного применения превышает риск. Если одновременного применения препарата избежать невозможно, следует измерять уровень КФК 2-3 раза в неделю и тщательно наблюдать за пациентами на предмет любых признаков или симптомов, которые могут свидетельствовать о миопатии.

Если совместный прием данных препаратов с аторвастатином необходим, следует внимательно изучить пользу и риски сопутствующей терапии. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина. В случае применения сильных ингибиторов CYP3A4 необходимо назначать более низкую начальную дозу аторвастатина, а также рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг данных пациентов.

Препарат АТОРВАСТАТИН-САНТО® нельзя назначать совместно с системными лекарственными формами фузидовой кислоты или в пределах 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, у которых применение системного препарата фузидовой кислоты признано необходимым, лечение статином должно быть прекращено на период лечения фузидовой кислотой. Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза (в том числе нескольких случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих комбинированное лечение фузидовой кислотой и статинами. Пациенту следует рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу при возникновении любых симптомов мышечной слабости, боли или болезненности.

Терапию статином можно возобновить через семь дней после последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных обстоятельствах, когда требуется длительное системное применение фузидовой кислоты, например - для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения препарата АТОРВАСТАТИН-САНТО® и фузидовой кислоты необходимо оценивать только на индивидуальной основе и при тщательном медицинском наблюдении.

Применение у детей

Не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание в ходе трехлетнего исследования на основании оценки общего созревания и развития, оценки по шкале Таннера и измерения роста и массы тела.

Интерстициальная болезнь легких

Были зарегистрированы исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких при особенно длительном приеме некоторых статинов.

Наблюдались следующие симптомы: одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и лихорадочное состояние). Если есть подозрения на то, что у пациента интерстициальная болезнь легких, терапию статинами необходимо прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс препаратов повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета гипергликемия может достигнуть степени, при которой целесообразно назначение формального лечения диабета. Однако данный риск нивелируется снижением риска развития сосудистых заболеваний с помощью статинов и, следовательно, не должен быть причиной прекращения лечения статинами. Мониторинг пациентов, относящихся к группе риска (с уровнем глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ>30 кг/м, повышенным уровнем триглицеридов, гипертонией), должен проводиться как клиническими, так и биохимическими методами контроля в соответствии с национальными рекомендациями.

Миастения гравис

Сообщалось, что в некоторых случаях дебюта миастении гравис, спровоцированной применением статинов или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении. В случае, ухудшения симптомов, применение препарата АТОРВАСТАТИН-САНТО® следует прекратить. Сообщалось, что при повторном назначении того же или другого статина возникали рецидивы миастении.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Влияние одновременно принимаемых лекарственных средств на аторвастатин

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом к транспортным белкам, например, к ферменту-переносчику 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат переносчиков оттока Р-гликопротеина (P-gp) и белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина. Одновременное применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами CYP3A4 или транспортных белков, может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме и повышению риска развития миопатии. Риск также может повышаться при одновременном применении аторвастатина с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать миопатию, такими как производные фиброевой кислоты и эзетимиб.

Ингибиторы CYP3A4

Применение сильных ингибиторов CYP3A4 приводит к значительному увеличению концентрации аторвастатина (см. таблицу 1 и информацию

ниже). Следует избегать, если это возможно одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делаверидина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола, некоторых противовирусных препаратов, используемых при лечении вирусного гепатита С (например, элбасвир/гразопревир), и ингибиторов ВИЧ- протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.). В случаях, когда совместное применение данных препаратов и аторвастатина неизбежно, рекомендуется применять более низкие начальные и более низкие максимальные дозы аторвастатина и рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациента.

Умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме (см. таблицу 1). Повышенный риск развития миопатии наблюдался при совместном применении эритромицина и статинов. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила на аторвастатин, не проводились. Амиодарон и верапамил являются ингибиторами CYP3A4, поэтому одновременное применение с аторвастатином может привести к усилению воздействия аторвастатина. Поэтому при одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4 следует применять более низкую максимальную дозу аторвастатина и рекомендовать соответствующий клинический мониторинг пациента. После начала применения или коррекции дозы ингибитора рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A (например, эфавиренц, рифампицин, зверобой) может привести к переменному снижению концентрации аторвастатина в плазме. Из-за двойного механизма взаимодействия рифампина (индукция цитохрома P450 3A и ингибирование переносчика захвата гепатоцитами OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку отсроченное введение аторвастатина после приема рифампина связано со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме. Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и, если нельзя избежать одновременного применения, пациентов следует тщательно контролировать на предмет эффективности.

Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков могут повышать системное воздействие аторвастатина. Циклоспорин и леретмовир являются ингибиторами транспортеров, участвующих в утилизации аторвастатина, т.е. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, что приводит к увеличению системного воздействия аторвастатина (см. Таблицу 1). Влияние ингибирования переносчиков захвата печени на воздействие аторвастатина в гепатоцитах

неизвестно. Если одновременного применения нельзя избежать, рекомендуется снижение дозы и клинический мониторинг эффективности (см. Таблицу 1).

Использование аторвастатина не рекомендуется пациентам, принимающим летермовир одновременно с циклоспорином.

Гемфиброзил/фибровой кислоты

При монотерапии фибратами отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. Риск этих явлений может возрасти при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если одновременного применения нельзя избежать, то для достижения терапевтического эффекта следует применять минимальную дозу аторвастатина и проводить соответствующее наблюдение за пациентами.

Эзетимиб

При монотерапии эзетимибом отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. Таким образом, риск развития данных заболеваний может возрасти при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Рекомендуется соответствующий клинический мониторинг таких пациентов.

Колестипол

При совместном применении с колестиполом отмечалось снижение концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме были ниже (отношение концентрации аторвастатина: 0,74). Однако липидный эффект был более выражен при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем при применении каждого из препаратов по отдельности.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза, может повышаться при одновременном применении препаратов фузидовой кислоты для системного применения со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический, или обоих видов) пока неизвестен. Были сообщения о рабдомиолизе (в том числе со смертельным исходом) у пациентов, принимающих эти препараты совместно.

Если необходимо применение препаратов фузидовой кислоты, лечение аторвастатином следует прекратить на время лечения фузидовой кислотой.

Колхицин

Хотя исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, сообщалось о случаях миопатии при одновременном применении аторвастатина с колхицином, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении аторвастатина с колхицином.

Даптомицин

Сообщалось о случаях миопатии и/или рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, аторвастатина) с даптомицином. Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется соответствующий клинический мониторинг.

Влияние аторвастатина на одновременно принимаемые лекарственные средства

Дигоксин

При совместном применении дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг отмечено незначительное увеличение концентрации дигоксина. Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением.

Оральные контрацептивы

При совместном применении препарата аторвастатина с оральными контрацептивами наблюдалось увеличение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме крови.

Варфарин

В ходе клинического исследования с участием пациентов, проходивших длительную терапию варфарином, при одновременном приеме аторвастатина в дозе 80 мг в день с варфарином в течение первых 4 дней приема наблюдалось незначительное снижение протромбинового времени (примерно на 1,7 секунд), которое возвращалось к норме в течение 15 дней лечения аторвастатином. Важные с клинической точки зрения случаи антикоагулянтного воздействия отмечались крайне редко. Однако протромбиновое время следует определять перед началом приема аторвастатина у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, и достаточно часто во время ранней стадии терапии, с целью подтверждения отсутствия значительных изменений данного показателя. После подтверждения стабилизации протромбинового времени его можно контролировать с интервалами, принятыми при лечении кумариновых антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или его отмене, ту же процедуру следует повторить. При проведении терапии аторвастатином у пациентов, не принимающих антикоагулянты, случаи кровотечения или изменения протромбинового времени не отмечались.

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых. Степень взаимодействия в педиатрической популяции неизвестна. Вышеупомянутые взаимодействия для взрослых следует принимать во внимание применительно к педиатрической популяции.

Таблица 1. Влияние одновременно принимаемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Соотношение AUC ^{&}	Клинические рекомендации
Глекапревир 400	10 мг 1 раз	8.3	Совместное применение с

мг 1 раз в день/Пибрентасвир 120 мг 1 раз в день, 7 дней	в день в течение 7 дней		препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано.
Типранавир 500 мг два раза в день/ритонавир 200 мг два раза в день, 8 дней (с 14 по 21)	40 мг в 1 день, 10 мг в течение 20 дней	9.4	В случаях, когда необходим одновременный прием с аторвастатином, не превышайте 10 мг аторвастатина в день. Рекомендуются клинический мониторинг таких пациентов.
Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, однократно	7.9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/день, стабильная доза	10 мг 1 раз в день в течение 28 дней	8.7	
Лопинавир 400 мг два раза в день/ритонавир 100 мг два раза в день, 14 дней	20 мг 1 раз в день в течение 4 дней	5.9	В случаях, когда необходимо одновременное применение с аторвастатином, рекомендуются более низкие поддерживающие дозы аторвастатина. При дозах аторвастатина, превышающих 20 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Кларитромицин 500 мг два раза в день, 9 дней	80 мг 1 раз в день в течение 8 дней	4.5	
Саквинавир 400 мг два раза в день/ритонавир (300 мг два раза в день с 5 по 7 день, с увеличением до 400 мг два раза в день на 8 день), дни 4–18, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз в день в течение 4 дней	3.9	В случаях, когда необходимо одновременное применение с аторвастатином, рекомендуются более низкие поддерживающие дозы аторвастатина. При дозах аторвастатина, превышающих 40 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Дарунавир 300 мг	10 мг 1 раз	3.4	

два раза в день/ритонавир 100 мг два раза в день, 9 дней	в день в течение 4 дней		
Итраконазол 200 мг 1 раз в день, 4 дня	40 мг, однократно	3.3	
Фосампренавир 700 мг два раза в день/ритонавир 100 мг два раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	2.5	
Фосампренавир 1400 мг два раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	2.3	
Элбасвир 50 мг 1 раз в день/гразопревир 200 мг 1 раз в день, 13 дней	10 мг, однократно	1.95	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир.
Летермовир 480 мг 1 раз в день, 10 дней	20 мг, однократно	3.29	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратами, содержащими летермовир.
Нелфинавир 1250 мг два раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 28 дней	1.74	Нет специфических рекомендаций
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в день*	40 мг, однократно	1,37	Не рекомендуется одновременный прием большого количества грейпфрутового сока и аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг 1 раз в день, 28 дней	40 мг, однократно	1,51	После начала лечения или после корректировки дозы дилтиазема рекомендуется соответствующий

			клинический мониторинг этих пациентов.
Эритромицин 500 мг четыре раза в день, 7 дней	10 мг, однократно	1.33	Рекомендуется снизить максимальную дозу и провести клинический мониторинг таких пациентов.
Амлодипин 10 мг, однократная доза	80 мг, однократно	1.18	Нет специфических рекомендаций
Циметидин 300 мг четыре раза в день, 2 недели	10 мг 1 раз в день в течение 2 недель	1.00	Нет специфических рекомендаций
Колестипол 10 г два раза в день, 24 недели	40 мг 1 раз в день в течение 8 недель	0.74**	Нет специфических рекомендаций
Антацидная суспензия гидроксидов магния и алюминия, 30 мл 4 раза в день, 17 дней	10 мг 1 раз в день в течение 15 дней	0.66	Нет специфических рекомендаций
Эфавиренз 600 мг 1 раз в день, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0.59	Нет специфических рекомендаций
Рифампин 600 мг 1 раз в день, 7 дней (при совместном применении)	40 мг, однократно	1.12	Если невозможно избежать одновременного применения, рекомендуется одновременный прием аторвастатина с рифампицином под клиническим контролем.
Рифампин 600 мг 1 раз в день, 5 дней (дозы разделены)	40 мг, однократно	0.20	
Гемфиброзил 600 мг два раза в день, 7 дней	40 мг, однократно	1.35	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов.
Фенофибрат 160 мг 1 раз в день, 7 дней	40 мг, однократно	1.03	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов.
Боцепревир 800 мг	40 мг,	2.3	Рекомендуется более

три раза в день, 7 дней	однократно		низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с Боцепревиром.
-------------------------	------------	--	---

&Представляет соотношение курсов лечения (совместное применение препарата с аторвастатином и монотерапия аторвастатином).

Клиническую значимость см. в разделах «**Необходимые меры предосторожности при применении**» и «**Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**».

* Содержит один или несколько компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и могут повышать концентрации в плазме лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4. Прием одного стакана грейпфрутового сока объемом 240 мл также привел к снижению AUC на 20,4% для активного ортогидроксид-метаболита. Большое количество грейпфрутового сока/(более 1,2 л в день в течение 5 дней) увеличивало AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных (аторвастатин и метаболиты) ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в 1,3 раза.

** Соотношение основано на одной пробе, взятой через 8–16 часов после дозы.

ОД = один раз в день; SD = однократная доза; BID = два раза в день; TID = три раза в день; QID = четыре раза в день.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых лекарственных средств

	Лекарственное средство, принимаемое одновременно		
Аторвастатин и режим дозирования	Лекарственное средство/Доза (мг)	Соотношение AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
80 мг 1 раз в день в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в день, 20 дней	1.15	Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением.
40 мг 1 раз в день в течение 22 дней	Оральный контрацептив 1 раз/сут, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг	1.28 1.19	Нет специфических рекомендаций

	- этинилэстрадиол 35 мкг		
80 мг 1 раз в день в течение 15 дней	*Феназон, 600 мг однократно	1.03	Нет специфических рекомендаций
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг два раза в день/ритонавир 200 мг два раза в день, 7 дней	1.08	Нет специфических рекомендаций
10 мг, 1 раз в день в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг два раза в день, 14 дней	0.73	Нет специфических рекомендаций
10 мг, 1 раз в день в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг два раза в день/ритонавир 100 мг два раза в день, 14 дней	0.99	Нет специфических рекомендаций

& Представляет соотношение курсов лечения (совместное применение препарата с аторвастатином и монотерапия аторвастатином).

* Совместное применение нескольких доз аторвастатина и феназона показало незначительный эффект или его отсутствие на клиренс феназона.

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

АТОРВАСТАТИН-САНТО® содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом АТОРВАСТАТИН-САНТО® следует использовать соответствующие меры контрацепции

Во время беременности или лактации

АТОРВАСТАТИН-САНТО® противопоказан при беременности.

Лечение матери аторвастатином может уменьшить у плода концентрацию мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Так как атеросклероз является хроническим процессом, отмена гиполипидемической терапии в период беременности имеет незначительное влияние на долгосрочные риски, связанные с первичной гиперхолестеринемией. Поэтому АТОРВАСТАТИН-САНТО® не следует

принимать беременным женщинам, женщинам, которые планируют беременность или подозревают, что они беременны. Лечение АТОРВАСТАТИН-САНТО® необходимо отменить на время беременности, или пока не будет точно установлено, что женщина не беременна.

Данные о том, выводится ли аторвастатин с человеческим молоком, отсутствуют. АТОРВАСТАТИН-САНТО® противопоказан в период кормления грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Перед началом применения препарата АТОРВАСТАТИН-САНТО® пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать во время лечения.

Дозу препарата необходимо подбирать индивидуально с учетом исходного уровня Хс-ЛПВП, цели терапии и реакции пациента на проводимое лечение.

Стандартная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Корректировку дозы следует проводить с интервалами в 4 недели или более. Максимальная доза препарата составляет 80 мг один раз в сутки.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

У большинства пациентов удастся добиться контроля состояния при применении препарата АТОРВАСТАТИН-САНТО® в дозе 10 мг препарата один раз в сутки. Терапевтический эффект проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через четыре недели. Достигнутый эффект сохраняется при проведении длительной терапии.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Начальная доза препарата АТОРВАСТАТИН-САНТО® составляет 10 мг один раз в сутки. Доза препарата должна подбираться индивидуально. Корректировка дозы необходимо производить каждые 4 недели до достижения дозы 40 мг в сутки. После чего дозу препарата можно увеличить до максимальной дозы - 80 мг или назначить комбинированное лечение секвестрантами желчных кислот и аторвастатином в дозе 40 мг один раз в сутки.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Данные по применению ограничены.

Доза аторвастатина у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. У этих пациентов аторвастатин следует применять в качестве вспомогательного средства в

комбинации с другими гиполипидемическими методами лечения (например, аферез ЛПНП) или когда использование этих методов невозможно.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

В основных исследованиях по профилактике применялась доза препарата 10 мг в сутки. Для достижения уровней холестерина (ЛПНП), отвечающих требованиям современных руководств, может понадобиться применение более высоких доз препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировка дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Следует с осторожностью применять АТОРВАСТАТИН-САНТО® у пациентов с нарушением функции печени. Применение АТОРВАСТАТИН-САНТО® противопоказано у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимающих противовирусные средства против гепатита С элбасвир/гразопревир или летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции одновременно с аторвастатином, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/сут.

Применение аторвастатина не рекомендуется пациентам, принимающим летермовир одновременно с циклоспорином.

Пациенты пожилого возраста

При приеме препарата в рекомендуемых дозах его эффективность и безопасность у пациентов в возрасте старше 70 лет не отличается от таковых в общей популяции.

Дети

Гиперхолестеринемия:

Лечение должен проводить врач, имеющий опыт лечения гиперлипидемий у детей. Для достижения эффекта необходимо регулярно проводить повторное обследование пациентов для оценки прогресса в лечении.

Рекомендуемая начальная доза аторвастатина для пациентов в возрасте 10 лет и старше составляет 10 мг в сутки. Дозу можно увеличить до 80 мг ежедневно с учетом индивидуальной реакции на лечение и переносимости. Дозы должны быть индивидуализированы в соответствии с рекомендованной целью терапии. Корректировку дозы следует делать с интервалами в 4 недели или больше. Тетрация дозы до 80 мг ежедневно поддерживается данными исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, и ограниченными клиническими данными исследований, проведенных с участием детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности, полученные в ходе открытых исследований у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 10 лет. Аторвастатин

не показан для лечения пациентов младше 10 лет. У пациентов данной категории может быть более целесообразным применение других лекарственных форм/дозировок.

Метод и путь введения

Для приема внутрь

Всю суточную дозу АТОРВАСТАТИН-САНТО® следует принимать в один прием в любое время дня, независимо от приема пищи.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы:

Усиление побочных эффектов.

Лечение:

Специального антидота не имеется. Если произошла передозировка АТОРВАСТАТИН-САНТО®, лечение пациента должно быть симптоматическим, также следует провести функциональные печеночные тесты и контролировать уровни КК в сыворотке. Поскольку аторвастатин связывается с белками плазмы крови, гемодиализ малоэффективен.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не применимо

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто:

- назофарингит
- аллергические реакции
- гипергликемия
- головная боль
- фаринголарингеальная боль, эпистаксис
- запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея
- миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, боль в спине
- нарушение функциональных проб печени, повышение уровня креатинкиназы в крови

Нечасто:

- гипогликемия, увеличение веса, анорексия
- ночные кошмары, бессонница
- головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия

- затуманенное зрение
- шум в ушах
- рвота, боль в верхней и нижней части живота, отрыжка, панкреатит
- гепатит
- крапивница, кожная сыпь, зуд, алоpecia
- боль в шее, мышечная усталость
- недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, пирексия
- тест на лейкоциты в моче положительный

Редко:

- тромбоцитопения
- периферическая нейропатия
- нарушение зрения
- холестаз
- ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
- миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышц, тендинопатия, иногда осложненная разрывом
- васкулит
- лихеноидная лекарственная реакция

Очень редко:

- анафилаксия
- потеря слуха
- печеночная недостаточность
- волчаночноподобный синдром
- гинекомастия

Неизвестно:

- иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»)
- миастения гравис (заболевание, вызывающее общую мышечную слабость, в некоторых случаях дыхательных мышц).*
- глазная форма миастении (заболевание, вызывающее слабость глазных мышц).*

Педиатрическая популяция

Исходя из имеющихся данных, частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей аналогичны взрослым.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных реакциях:

- Сексуальная дисфункция
- Депрессия

- Исключительные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»)
- Сахарный диабет: Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, гипертония в анамнезе)

* Необходимо обратиться к врачу, если вы испытываете слабость в руках или ногах, которая усиливается после периода активности, двоение в глазах или опущение век, затруднение при глотании или одышка.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - аторвастатина кальция 10.84 мг, 21.68 мг, 43.36 мг
 (в пересчете на аторвастатин) (10.000) (20.000)
 (40.000)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, магния стеарат
состав оболочки: *Опадрай®* белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль/макрогол).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы с двояковыпуклой поверхностью (для дозировки 10 мг).

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, на одной стороне имеется риска (для дозировки 20 мг).

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, на одной стороне имеется риска (для дозировки 40 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги Полиамид/Алюминий/Поливинилхлорид (OPA/AL /PVC) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Допускается информацию из утвержденной инструкции по медицинскому применению на казахском и русском языках наносить на пачку из картона.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

Допускается контурные ячейковые упаковки (без вложения в пачку) вместе с утвержденными инструкциями по медицинскому применению на казахском и русском языках помещать в коробки из картона.

Количество инструкций по медицинскому применению равно количеству упаковок.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610150)
Адрес электронной почты phv@santo.kz; infomed@santo.kz