

Состав

действующее вещество: atorvastatin;

1 таблетка содержит аторвастатина кальция эквивалентно аторвастатина 20 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кальция карбонат, повидон К30, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Opadry 03F84827 розовый *;

*Opadry 03F84827 розовый: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета с надписью «20» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А05.

Фармакодинамика

Этсет® содержит активное вещество аторвастатин. Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМК-КоА-редуктазы - фермента, определяющего скорость преобразования 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А в мевалонат, что является предшественником стеролов, в частности холестерина. Триглицериды (ТГ) и холестерин в печени встраиваются в молекулы липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Липопротеин низкой плотности (ЛПНП) образуется из ЛПОНП и катаболизируется главным образом путем взаимодействия с высокоафинными рецепторами ЛПНП (ЛПНП-рецепторы).

Аторвастатин снижает концентрации холестерина в плазме крови и липопротеина в сыворотке крови путем ингибирования ГМК-КоА-редуктазы, а впоследствии - биосинтеза холестерина в печени, а также увеличивает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными изменениями качества частиц ЛПНП, циркулирующие. Аторвастатин эффективно снижает уровень холестерина (ХС) ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, а это группа, которая не всегда реагировала на терапию гиполипидемическими средствами.

Кроме влияния на липиды плазмы аторвастатин имеет другие эффекты, которые усиливают его антиатеросклеротическое действие. Он подавляет синтез изопреноидов - веществ, которые действуют как факторы роста на пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, уменьшает вязкость плазмы и активность некоторых факторов коагуляции и агрегации. Благодаря такому действию он улучшает гемодинамику и способствует нормализации процессов свертывания крови. Кроме того, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы влияют на метаболизм макрофагов и, таким образом, подавляют их активацию, уменьшает риск разрыва атеросклеротических бляшек.

Было показано, что аторвастатин снижает концентрации общего холестерина (30 - 46%), ХС ЛПНП (41 - 61%), аполипопротеина В (34 - 50%) и ТГ (14 - 33%), вызывая вариабельно повышение уровня ХС ЛПВП и аполипопротеина А в ходе исследования, в котором изучали дозозависимости его эффекта. Эти результаты согласуются с данными больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, неродственных формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Было доказано, что снижение уровней общего холестерина, ХС ЛПНП и аполипопротеина В уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений и летальность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакокинетика

Абсорбция

Аторвастатин быстро абсорбируется после перорального приема и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 1-2 часа. Уровень поглощения и концентрация аторвастатина в плазме крови зависит от дозы аторвастатина. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток по сравнению с раствором составляет 95% и 99% соответственно. Биодоступность аторвастатина составляет приблизительно 14%, а системная доступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30%. Низкая системная биодоступность

обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочного тракта и биотрансформацией во время первичного прохождения через печень. Прием пищи уменьшает скорость и степень поглощения препарата примерно на 25% и 9% соответственно, что подтверждается уровнем максимальной концентрации и AUC (площадь под кривой «концентрация-время»). Снижение уровня ХС ЛПНП не зависит от времени применения. Концентрация аторвастатина в плазме крови после приема препарата вечером ниже, чем после приема утром (превышает максимальную концентрацию и уровень AUC примерно на 30%). Несмотря на это, снижение уровня ХС ЛПНП не зависит от времени приема препарата.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет приблизительно 381 л. Связывание с белками плазмы крови составляет > 98%. Если значение соотношения эритроциты/плазма крови составляет приблизительно 0,25, это указывает на низкий уровень пенетрации препарата в эритроциты. На основании наблюдений у крыс считается, что аторвастатин способен проникать в грудное молоко (см. Разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Особенности применения»).

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется, образуя при этом орто- и парагидроксилированные производные и различные продукты b-окисления. In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты проявляют ингибирующее действие в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, эквивалентное действию аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов. Исследования in vitro подтверждают важность биотрансформации аторвастатина под влиянием цитохрома P450 3A4. Одновременный прием аторвастатина и эритромицина, ингибитора цитохрома P450 3A4, приводит к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Исследования in vitro также подтверждают тот факт, что аторвастатин является слабым ингибитором цитохрома P450 3A4. При одновременном применении аторвастатина и терфенадина, который в основном метаболизируется системой цитохрома P450 3A4, концентрация последнего в плазме крови почти не меняется. Таким образом, маловероятно, что применение цитохрома может значительно изменить фармакокинетику других субстратов цитохрома P450 3A4. У животных ортогидроксилированный метаболит подвергается дальнейшей глюкуронизации.

Выделение

Аторвастатин и его метаболиты главным образом выводятся с желчью после печеночной и/или внепеченочных биотрансформации, однако не испытывают желудочно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина у людей составляет примерно 14 часов. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется в течение 20-30 часов из-за присутствия активных метаболитов. После приема менее 2% аторвастатина определяется в моче.

Популяции больных

Пациенты пожилого возраста

Концентрация аторвастатина в плазме крови у здоровых пожилых людей (в возрасте > 65 лет) выше, чем у младших (примерно на 40% от максимальной концентрации и на 30% от уровня AUC). Доступные данные свидетельствуют, что эффективность и безопасность у людей пожилого возраста не отличается от таковых в общей популяции.

Дети

Воображаемый клиренс при пероральном приеме аторвастатина у детей оказался подобным клиренса у взрослого человека при масштабировании алометрично за массой тела, поскольку масса тела была единственной крупной ковариатой в популяционного фармакокинетического модели аторвастатина данным, которые включали детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (в возрасте от 10 до 17 лет, n = 29) в открытом 8-недельном исследовании.

Пол

Концентрация аторвастатина в плазме крови у женщин отличается от таковой у мужчин (максимальная концентрация выше примерно на 20%, а AUC ниже на 10%). Однако эти различия не имеют клинического значения, а гиполипидемический эффект препарата у мужчин и женщин почти одинаков.

Почечная недостаточность

Способ применения и дозы не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови и на его гиполипидемическое действие. Таким образом, нет необходимости корректировать дозу препарата.

Гемодиализ

Исследование действия аторвастатина у пациентов с заболеваниями почек в терминальной стадии не проводили. Несмотря на то, что препарат активно

связывается с белками плазмы крови, гемодиализ не может значительно увеличивать клиренс аторвастатина.

Печеночная недостаточность

У больных с алкогольным циррозом печени концентрация аторвастатина в плазме крови значительно увеличена (максимальная концентрация - примерно в 16 раз, значение AUC - в 11 раз).

SLCO1B1 полиморфизм.

У пациентов с полиморфизмом SLCO1B1 существует риск повышенной экспозиции аторвастатина, что может привести к увеличению риска развития рабдомиолиза.

Показания

Предотвращения сердечно-сосудистым заболеваниям у взрослых

Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, Этсет® показан для:

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии.

Для взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, препарат Этсет® показан для:

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта.

Для взрослых пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Этсет® показан для:

- уменьшение риска возникновения нелетального инфаркта миокарда
- уменьшение риска возникновения летального и нелетального инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации;
- уменьшение риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью

- уменьшение риска возникновения стенокардии.

Гиперлипидемия

У взрослых пациентов

- Как дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона).
- Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).
- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона), в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективным.
- Для уменьшения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП), или если такие методы лечения недоступны.

У детей

- Как дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие:
 - холестерин ЛПНП остается ³ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или
 - холестерин ЛПНП ³ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и:
 - в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания;
 - два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний присутствуют у пациента детского возраста.

Противопоказания

- Заболевания печени в острой фазе, которое может включать устойчивое повышение активности печеночных трансаминаз неизвестной этиологии.
- Гиперчувствительность к любому из компонентов этого лекарственного средства.
- Беременность.

- Лактация.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодификационных доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СYP 3A4 (например кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола) (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Мощные ингибиторы СYP 3A4. Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение аторвастатина с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме крови (см. Подробную информацию, приведенную ниже). Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости воздействия на СYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения аторвастатина с мощными ингибиторами СYP3A4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдин, стирипентолом, кетоконазол, вориконазолом, итраконазолом, Посаконазол и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавир, атазанавиром, индинавиром, дарунавир). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 1).

Умеренные ингибиторы СYP 3A4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови.

Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследование взаимодействия лекарственных препаратов для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводилось. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют активность СYP 3A4, а следовательно, одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов СYP 3A4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. После начала лечения ингибитором или после коррекции его дозы рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента.

Грейпфрутовый сок.

Содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP 3A4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови, особенно при избыточном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

Кларитромицин. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг дважды в сутки) по сравнению с применением только аторвастатина (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Итак, пациентам, которые принимают кларитромицин, следует с осторожностью применять аторвастатин в дозе выше 20 мг (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Комбинация ингибиторов протеаз. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С теллапревиром по сравнению с применением только аторвастатина (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Поэтому для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С теллапревир, следует избегать одновременного их применения с препаратом Этсет®. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, которые принимают ингибитор протеазы ВИЧ лопинавир + ритонавир, и применять в самой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг и применять их следует с осторожностью (см. Разделы «Особенности применения», «Способ применения и дозы»). При применении у пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, доза аторвастатина не должна превышать 40 мг. Также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга пациентов.

Итраконазол. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Итак, пациентам, принимающим итраконазол, следует быть осторожными, если доза аторвастатина превышает 20 мг (см. Разделы «Особенности применения», «Способ применения и дозы»).

Циклоспорин. Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе

10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут по сравнению с применением только аторвастатина (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения аторвастатина и циклоспорина (см. Раздел «Особенности применения»).

Медицинские рекомендации по применению лекарственных препаратов, взаимодействующих подведены в таблице 1 (см. Также разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Гемфиброзил. В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилом следует избегать совместного применения аторвастатина с гемфиброзилом (см. Раздел «Особенности применения»).

Другие фибраты. Поскольку известно, что риск развития миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, аторвастатин следует применять с осторожностью при совместном применении с другими фибратами (см. Раздел «Особенности применения»).

Ниацин. Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц может увеличиваться при применении в комбинации с ниацином, а следовательно, при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы аторвастатина (см. Раздел «Особенности применения»).

Рифампицин или другие индукторы CYP3A4. Одновременное применение аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A4 (например, эфавиренз, рифампицин) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Через механизм двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение препарата Этсет® с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение препарата после введения рифампина связано со значительным снижением концентраций аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазема гидрохлорид. Одновременный прием аторвастатина (40 мг) и дилтиазема (240 мг) сопровождается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин. В результате проведенных исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

Антациды. Одновременный пероральный прием аторвастатина и суспензии антацидного препарата, содержащего магний и алюминия гидроксид,

сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови на 35%. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина без изменений.

Колестипол. Концентрация аторвастатина в плазме крови ниже (соотношение концентрации аторвастатина: 0,74) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышала эффект, который дает прием каждого из этих препаратов в отдельности.

Азитромицин.

Одновременное назначение аторвастатина (10 мг 1 раз в сутки) и азитромицина (500 мг 1 раз в сутки) не сопровождалось изменениями концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспортных белков. Ингибиторы транспортных белков (например циклоспорин) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина. Влияние подавления накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестен. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведения клинического мониторинга эффективности аторвастатина.

Эзетимиб. Применение эзетимиба в качестве монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Таким образом, при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск развития этих явлений увеличивается. Рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Фузидиевая кислота. При одновременном системном применении фузидиевая кислота со статинами может повышаться риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза. Механизм этого взаимодействия (есть она фармакодинамической или фармакокинетической, или обоих видов одновременно) все еще неизвестен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших комбинацию этих препаратов. Если необходимо системное применение фузидиевая кислота, следует прекратить применение аторвастатина на весь период применения фузидиевая кислота (см. Раздел «Особенности применения»).

Дигоксин. При одновременном применении многократных доз аторвастатина и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются примерно на 20%. Следует должным образом контролировать состояние пациентов, принимающих дигоксин.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение аторвастатина с оральными контрацептивами повышало значение АУС для норэтистерона и этинилэстрадиола (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Эти повышение следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, которая принимает Этсет®.

Варфарин. Аторвастатин не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время при применении у пациентов, проходивших длительное лечение варфарином.

Колхицин. При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщали о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому следует с осторожностью назначать аторвастатин с колхицином.

Другие лекарственные средства.

Клинические исследования показали, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных препаратов и их применения в ходе эстроген-заместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

Таблица 1.

Взаимодействия лекарственных средств, связанные с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза	
Препараты, которые взаимодействуют	Медицинские рекомендации по применению
Циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир), ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир)	Избегать применения аторвастатина
Ингибитор протеазы ВИЧ (лопинавир + ритонавир)	Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе
Кларитромицин, итраконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир + ритонавир * дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир)	Не превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки

Ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир)	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки
Ингибитор протеазы вируса гепатита С (боцепревир)	

* Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе.

Особенности применения

Влияние на скелетные мышцы.

Зафиксировано редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении аторвастатина и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек могут быть фактором риска для развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном мониторинга для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

Аторвастатин, как и другие препараты группы статинов, иногда вызывает миопатии, что проявляется болью в мышцах или слабостью мышц в сочетании с повышением показателей КФК (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы (ВМН). Одновременное применение высоких доз аторвастатина с определенными лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СYP3A4 (например, кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ), повышает риск миопатии/рабдомиолиза.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) - аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия проявляет некротизирующее миопатии без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать в любого пациента с диффузной миалгия, болезненностью или слабостью мышц и/или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неизвестной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры, или если признаки и симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема препарата Этсет®. Лечение следует

прекратить в случае повышения уровня КФК, диагностирования миопатии или подозрения на нее.

Риск миопатии во время лечения препаратами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, ингибиторов протеазы вируса гепатита С теллапревиру, комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ, в том числе саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, типранавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир и фосампренавир + ритонавир, а также ниацина или антимикотиков группы азолов. Врачи, которые рассматривают возможность комбинированной терапии препарата Этсет® и производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, комбинаций саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавиру, фосампренавир + ритонавир, антимикотиков группы азолов или липидомодифицирующей доз ниацина, должны тщательно взвесить потенциальную преимущество и риски, а также тщательно наблюдать за состоянием пациентов по любым признакам или симптомам боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в начальных месяцах терапии и в течение любого периода титрования дозы при увеличении дозы препаратов. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме с вышеуказанными лекарственными средствами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В таких ситуациях целесообразно периодически определять активность КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить развитие тяжелой миопатии.

Сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза при одновременном применении аторвастатина с колхицином, поэтому аторвастатин с колхицином следует назначать пациентам с осторожностью (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терапию Этсет® следует временно или полностью прекратить пациентов с острым, серьезным состоянием, указывает на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства, а также неконтролируемые судороги).

Нарушение функции печени.

Зафиксировано, что статины, как и некоторые другие гиполипидемические терапевтические средства, связанные с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени.

После уменьшения дозы аторвастатина, перерывы в приеме препарата или прекращении его применения уровень трансаминаз возвращался к значениям, зафиксированным перед лечением или примерно до этих уровней без окончательных явлений. Перед тем как начинать терапию препаратом, рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Сообщалось о случаях летального и нелетального печеночной недостаточности у пациентов, принимавших препараты группы статинов, в том числе аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой при применении препарата Этсет® лечение необходимо немедленно прекратить. Если другая причина серьезного поражения печени не установлена, применение статинов не следует восстанавливать.

Этсет® следует с осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Этсет® противопоказан при активном заболевании печени или стойком повышении уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. Раздел «Противопоказания»).

Эндокринная функция.

Зафиксировано повышение уровня HbA1c и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и аторвастатина.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию наднирниковозалозных и/или гонадных стероидов. Аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола в плазме крови и не повреждает резерв надпочечников. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовали в достаточного количества пациентов. Неизвестно, влияет препарат на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в предменопаузальный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Геморрагический инсульт.

Терапия аторвастатином в дозе 80 мг у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, за 6 и менее месяцев до начала лечения перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку, увеличивает частоту возникновения геморрагических инсультов. У пациентов, у которых геморрагический инсульт

возник в начале терапии, риск повторного геморрагического инсульта увеличивался. Аторвастатин в дозе 80 мг уменьшает общее количество инсультов и количество случаев сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Не наблюдалось ни одной общей различия в безопасности и эффективности препарата у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами, однако нельзя исключать большую чувствительность некоторых старших пациентов. Поскольку пожилой возраст (старше 65 лет) является фактором предрасположенности к миопатии, следует с осторожностью назначать Этсет® людям пожилого возраста.

Перед началом лечения.

Аторвастатин необходимо с осторожностью назначать пациентам с наличием факторов, способствующих возникновению рабдомиолиза. Определять уровень КФК перед началом лечения статинами необходимо в следующих случаях: при почечной недостаточности гипотиреозе; наличии наследственных мышечных заболеваний в индивидуальном или семейном анамнезе если раньше при лечении статинами или фибратами наблюдалась мышечная токсичность; если пациент ранее перенес заболевание печени и/или употребляет алкоголь; у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) необходимость проведения этого исследования определяется с учетом наличия других факторов, которые способствуют развитию рабдомиолиза; в случаях возможного увеличения концентрации аторвастатина в плазме крови, например при взаимодействии с лекарственными средствами и в особых группах пациентов, в том числе генетические субпопуляции (см. раздел «Фармакокинетика»).

В подобных ситуациях необходимо тщательно взвесить соотношение польза/риск лечения. Рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг. При значительном повышении начального уровня КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) лечение этим препаратом не начинают.

Определение уровня КФК.

Определение уровня КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо других факторов, которые могут повышать уровень КФК, поскольку это может привести к неточным результатам. При значительном повышении начального уровня КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) рекомендуется повторное проведение исследования через 5-7 дней, чтобы подтвердить полученные результаты.

Во время лечения.

- Пациенты должны немедленно сообщать врачу обо всех случаях возникновения боли в мышцах, о судороги или слабость, особенно если они сопровождаются недомоганием и повышением температуры тела;
- если подобные симптомы возникают во время лечения аторвастатином, необходимо определить уровень КФК. В случае повышения этого показателя (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) препарат необходимо отменить;
- при мышечных симптомах тяжелой степени, которые вызывают значительный дискомфорт, даже если уровень КФК менее чем в 5 раз превышает ВМН, лечение необходимо прекратить;
- если симптомы полностью исчезают и уровень КФК возвращается к норме, тогда можно снова назначить аторвастатин или другой препарат группы статинов, уменьшив дозу; пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача;
- лечение аторвастатином необходимо прекратить при клинически значимом повышении уровня КФК (более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) или в случае диагностированного рабдомиолиза или подозрения на его возникновение.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами.

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, такими как мощные ингибиторы СYP3A4, или транспортными белками (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир).

При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, боцепревир, эритромицин, ниацина и эзетимиба, талапривиром или комбинации талапревиру/ритонавира также риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие лекарственные препараты (не взаимодействуют с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

Если необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и вышеупомянутыми средствами, следует тщательно взвесить пользу и риск одновременного применения. Если пациенты принимают препараты, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется уменьшить дозу аторвастатина в минимальной. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов.

Аторвастатин нельзя применять одновременно с системным применением фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевая кислота. У пациентов, у которых системное применение фузидиевая кислота считается необходимым, лечение статинами следует приостановить на весь период применения фузидиевая кислота. У пациентов, получавших фузидиевая кислота и статины в комбинации, были зарегистрированы случаи рабдомиолиза (в том числе летальные) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту следует порекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения каких-либо симптомов слабости, боли или болезненной чувствительности в мышцах.

Терапию статинами можно продолжить через 7 дней после получения последней дозы фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, когда требуется долгосрочное системное применение фузидиевая кислота, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения Этсет® и фузидиевая кислота следует рассматривать только в индивидуальном порядке и осуществлять под наблюдением врача.

Интерстициальное заболевание легких.

Во время лечения некоторыми статинами (особенно во время длительного лечения) были описаны исключительные случаи развития интерстициального заболевания легких. Симптомы могут включать одышка, непродуктивный кашель, общее ухудшение самочувствия (утомляемость, снижение массы тела, лихорадка). В случае возникновения подозрения на интерстициальное заболевание легких лечение статинами следует прекратить.

Ограничение применения.

Аторвастатин не исследовалась в условиях, когда основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов было повышение уровня хиломикрон (типы I и V по классификации Фредриксона).

Вспомогательные вещества. Препарат содержит лактозу. Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Аторвастатин проявляет незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, но рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении вышеуказанных действий.

Применение в период беременности или кормления грудью

Оценка рисков

Аторвастатин противопоказан беременным женщинам, поскольку не установлена безопасность его применения беременным женщинам и нет явной пользы приема липидоснижающих препаратов в период беременности. Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, возможно, синтез других биологически активных веществ, которые являются производными холестерина, Аторвастатин может вредно воздействовать на плод. Прием препарата Этсет® следует прекратить, как только установлена беременность (см. раздел «Противопоказания»).

Расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей для указанной популяции неизвестен. В общей популяции США расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей при клинически признанных беременностях составляет 2-4% и 15-20% соответственно.

Контрацепция

Аторвастатин может наносить вред плоду при применении беременной женщиной. Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о необходимости эффективной контрацепции во время лечения.

Клинические данные

Ограничены опубликованы данные по обсервационных исследований, метаанализа и клинических случаев по применению аторвастатина кальция не показали повышенного риска возникновения серьезных врожденных мальформаций или выкидышей.

Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Проспективное наблюдение примерно 100 случаев беременностей у женщин, лечившихся симвастатином или ловастатином, показало, что частота случаев врожденных аномалий плода, выкидышам и внутриутробных летальных исходов/мертворождений не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Количество случаев является достаточным, чтобы исключить ≥ 3 -4 кратное повышение врожденных

аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. В 89% беременных, по которым вели проспективное наблюдение, лечение препаратом, начиналось до беременности и прекращалось при I триместра после обнаружения беременности.

Период кормления грудью

Аторвастатин противопоказан в период кормления грудью. Отсутствует информация о влиянии препарата на грудного ребенка или на лактацию. Неизвестно, проникает аторвастатин в грудное молоко, однако было показано, что другой препарат этого класса проникает в грудное молоко, аторвастатин присутствует в молоке крыс. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом Этсет®, не следует кормить грудью своих младенцев (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Гиперлипидемия (гетерозиготная семейная и несемейная) и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона).

Рекомендованная начальная доза препарата Этсет® составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, которые требуют значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45%), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозирования диапазон препарата Этсет® находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающие дозы Этсет® должны быть подобраны индивидуально в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и/или после титрования дозы препарата Этсет® следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (в возрасте 10 - 17 лет).

Рекомендованная начальная доза препарата Этсет® составляет 10 мг/сут обычный диапазон доз составляет от 10 до 20 мг перорально 1 раз в сутки. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с рекомендованной цели лечения. Корректировка дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Доза препарата Этсет® для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Препарат следует использовать в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП) или если гиполипидемические методы лечения недоступны.

Одновременная гиполипидемическая терапия.

Этсет® можно применять с СЕКВЕСТРАНТЫ желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует применять с осторожностью (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек.

Заболевания почек не влияют ни на концентрацию в плазме крови, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении аторвастатина. Итак, коррекция дозы препарата Этсет® пациентам с нарушениями функции почек ненужное (см. раздел «Особенности применения»).

Дозирование для пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол или определенные ингибиторы протеаз.

Не следует применять Этсет® пациентам, которые принимают циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир), или ингибитор протеазы вируса гепатита С (теллапревир). Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с ВИЧ, которые принимают лопинавир + ритонавир, и применять в самой необходимой дозе. Пациентам, принимающим кларитромицин, итраконазол, или пациентам с ВИЧ, которые принимают комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, терапевтическую дозу Этсет® следует ограничить дозой 20 мг, также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы препарата Этсет®. Пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ, нелфинавир, или ингибитор протеазы вируса гепатита С, боцепревир, лечения Этсет® следует ограничить дозой до 40 мг, также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы аторвастатина (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Безопасность и эффективность применения аторвастатина установленные для детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к диете для снижения общего холестерина, уровня ЛПНП и уровня аполипопротеина В, когда после адекватной попытки диетотерапии отмечаются:

- холестерин ЛПНП ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или
- холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и
- в семейном анамнезе имеется семейная холестеринемия или ранние сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой или второй степени или
- присутствуют два или более других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания аторвастатина подтверждено на основе исследований:

- Плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 6 месяцев с участием 187 ребят после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет. Пациенты, получавшие лечение аторвастатином в дозе 10 мг или 20 мг ежедневно, имели в целом образный профиль нежелательных реакций таковому у пациентов, получавших плацебо. В этом узком контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния препарата на рост или половое созревание мальчиков или на продолжительность менструального цикла у девушек.
- Трехлетнее открытое неконтролируемое исследование с участием 163 детей в возрасте от 10 до 15 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, для которых подбирали дозу для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП <130 мг/дл (3,36 ммоль/л).
Безопасность и эффективность применения аторвастатина при снижении холестерина ЛПНП, как правило, соответствуют показателям, которые наблюдались у взрослых пациентов, несмотря на ограничения плана неконтролируемого исследования.

Необходима консультация девушек после начала менструаций по контрацепции, если это уместно для пациента.

Долгосрочной эффективности терапии аторвастатином, начатой в детстве для уменьшения заболеваемости и летальности во взрослом возрасте, не установлено.

Безопасность и эффективность терапии аторвастатином не установлена для детей до 10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Клиническая эффективность препарата в дозах до 80 мг/сут в течение 1 года была оценена в неконтролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в который были включены 8 детей.

Передозировка

Специфического лечения нет; проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Необходимо провести анализ функций печени и измерять уровень сывороточной КФК. Поскольку аторвастатин связывается с белками плазмы крови, гемодиализ малоэффективен.

Побочные реакции

Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит, инфекции.

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилактические реакции (в том числе анафилактический шок), анафилаксия.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия, гипогликемия, увеличение массы тела, потеря аппетита (анорексия), сахарный диабет.

Со стороны психики: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу, кошмарные сновидения, кошмарные сновидения.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, гипестезия, изменение вкуса (дисгевзия), периферические нейропатии, когнитивные расстройства (например, потеря памяти, забывчивость, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), повязкам связанные с применением статинов, инсульт.

Со стороны органа зрения: затуманивание зрения, нечеткость зрения, расстройства зрения, нарушения зрения.

Со стороны органов слуха и равновесия: шум в ушах, звон в ушах, потеря слуха.

Со стороны мочеполовой системы: лейкоцитурия, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, интерстициальное заболевание легких, боль в горле и гортани (фаринголарингеальная боль).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, отрыжка, диарея, рвота, желудочно-кишечный дискомфорт, боль в верхней и нижней части живота, боль в желудке, боль в животе, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, холестаза, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность, в том числе летальная.

Со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница, кожные высыпания, зуд, алопеция, ангионевротический отек, буллезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: боль в мышцах (миалгия), боль в суставах (артралгия), боль в конечностях, мышечный спазм, судороги, опухание (отек) суставов, мышечно-скелетные боли, боль в спине, боль в шее, мышечное утомление, слабость мышц, миопатия, в том числе иммунологически опосредованная некротизирующая миопатия, миозит, повышенная утомляемость мышц, рабдомиолиз, тендопатия (иногда затруднена разрывом сухожилия)

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия, нарушение половой функции, импотенция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: недомогание, дискомфорт, астения, усталость, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, повышенная температура (пирексия).

Лабораторные и инструментальные данные: повышение сывороточных трансаминаз, что не требует прекращения лечения, повышение активности аланин-аминотрансферазы, повышение активности КФК крови, изменение функциональных проб печени, повышение КФК в крови, наличие лейкоцитов в моче, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови.

Побочные реакции при клинических исследованиях применения аторвастатина детям

Во время 26-недельного контролируемого исследования у ребят и у девушек после начала менструаций с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (в возрасте от 10 до 17 лет) (n = 140, 31% - женского пола; 92% - представители европеоидной расы, 1,6% - представители негроидной расы, 1,6% - представители монголоидной расы и 4,8% - представители других этнических групп) профиль безопасности и переносимости аторвастатина в дозе 10 мг до 20 мг в сутки в дополнение к диете для снижения общего холестерина, уровня

холестерина ЛПНП и уровня аполипопротеину В был в целом подобным профиля плацебо.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистерах; по 2 блистера в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Кусум Фарм».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).