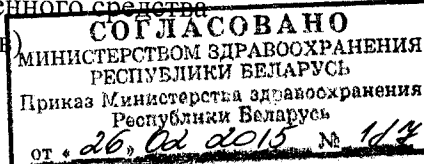


ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

(информация для пациентов)

ТРОВАН



Перед использованием лекарственного средства ТРОВАН вы должны проконсультироваться с врачом. Внимательно прочитайте всю инструкцию перед тем, как начать прием лекарственного средства, так она содержит важную для Вас информацию. Для достижения оптимальных результатов лекарственное средство следует использовать, строго выполняя все рекомендации, изложенные в инструкции. Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу. Обратитесь к врачу, если Ваше состояние ухудшилось или улучшение не наступило после проведенного лечения. Это лекарственное средство прописано только Вам. Не передавайте его другим лицам. Это может нанести им вред, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими. Сохраните эту инструкцию, поскольку Вам может понадобиться перечитать её снова.

Наименование лекарственного средства: Трован (Trovan)

Международное непатентованное название: Аторвастатин

Качественный и количественный состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:
активные ингредиенты: аторвастатин 10 мг (в виде аторвастатина кальция);
вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза рН 101, кроскармеллоза натрия, кальция карбонат, магния стеарат, гидроксипропилцеллюлоза, опадрай белый (полиэтиленгликоль, титана диоксид, лактоза моногидрат, гидроксипропилметилцеллюлоза).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

Таблетки, эллиптической формы, выпуклые с обеих сторон, покрыты белой пленочной оболочкой

Фармакологические свойства**Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.

КОД АТХ: C10AA05

Аторвастатин, активный ингредиент Трована, является селективным конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А – редуктазы (ГМГ-КоА) – фермента, катализирующего лимитирующую раннюю стадию синтеза холестерина (превращение ГМГ-КоА в мевалонат). Благодаря этому, аторвастатин блокирует синтез холестерина в печени, что приводит к снижению плазменного уровня холестерина и липопротеинов. Аторвастатин увеличивает число высокоаффинных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности печеночных клеток, вызывает выраженное и стойкое

повышение их активности, что приводит к усилению захвата и катаболизма ХС ЛПНП, в том числе и у больных с гомозиготной гиперхолестеринемией.

В результате аторвастатин снижает уровни общего холестерина, ХС ЛПНП и число частиц ЛПНП, аполипопротеина В, ХС ЛПОНП и триглицеридов. Аторвастатин умеренно повышает уровень ХС ЛПВП, что приводит к дозозависимому снижению коэффициентов общего ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП / ХС ЛПВП на 33-44% и 37-55% соответственно.

Фармакокинетические свойства

Всасывание: После приема аторвастатин быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме ($C_{\text{макс}}$) достигается через 1-2 часа. Степень абсорбции возрастает пропорционально принятой дозе. Относительная биодоступность аторвастатина составляет 95-99%, абсолютная – 12-14%, системная ингибирующая ГМГ-КоА редуктазу активность – приблизительно 30%.

Распределение: Средний объем распределения аторвастатина составляет 381 л, степень связывания с плазменными протеинами – порядка 98%.

Метаболизм: Аторвастатин метаболизируется с участием цитохрома СYP3A4 до орто- и пара-гидроксилированных производных, а также продуктов бета-окисления. Около 70% ингибирующей активности препарата обусловлено орто- и пара-гидроксилированными активными метаболитами.

Выведение: Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами для Р-гликопротеина. Элиминируется аторвастатин и его метаболиты преимущественно с желчью. Средний период полувыведения аторвастатина составляет, приблизительно, 14 -15 часов. Ввиду наличия фармакологической активности у метаболитов период ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА редуктазы равен 20-30 часам.

Пациенты пожилого возраста: плазменные концентрации аторвастатина были выше у пожилых (возраст ≥ 65 лет) по сравнению с молодыми добровольцами, в то время как гиполипидемическое действие было сопоставимым между двумя возрастными группами.

Дети: Исследования по изучению фармакокинетики у детей не проводились.

Пол: Концентрации аторвастатина в плазме у женщин отличаются от таковых у мужчин (примерно на 20% выше для $C_{\text{макс}}$ и на 10% ниже для АUC). Однако, клинически значимых различий в отношении влияния на липиды у мужчин и женщин нет.

Пациенты с почечной недостаточностью: заболевания почек не оказывали влияния на плазменные концентрации аторвастатина и гиполипидемическое действие.

Пациенты с печеночной недостаточностью: у пациентов с хроническим алкогольным заболеванием печени отмечалось существенное увеличение плазменных концентраций аторвастатина ($C_{\text{макс}}$, приблизительно, в 16 раз и АUC приблизительно в 11 раз).

Клинические свойства

Показания к применению

Гиперхолестеролемия:

Аторвастатин назначается в качестве дополнения к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП (липопротеина высокой плотности) у больных с первичной гиперхолестеринемией (наследственной гетерозиготной и ненаследственной гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией

(Фредриксоновский тип IIa и IIb), повышенным уровнем триглицерида в плазме (Фредриксоновский тип III), в тех случаях, когда диета не оказывает достаточного эффекта.

Аторвастатин также показан для понижения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в тех случаях, когда нет достаточной реакции на диету или другие нелекарственные мероприятия.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Пациентам без клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания, с дислипидемией или без нее, но с множественными факторами риска ишемической болезни сердца, такими как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий холестерин ЛПВП (Х-ЛПВП), или с ранней ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, показано применение аторвастатина для:

- уменьшения риска летальности при ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда;
- уменьшения риска развития инсульта;
- уменьшения риска подвергнуться операции ревазуляризации и риска развития стенокардии;
- уменьшение риска госпитализации по поводу ХСН;
- уменьшение риска развития стенокардии.

Применение у детей (пациенты в возрасте 10-17 лет)

Аторвастатин показан в качестве дополнения к диете для снижения уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В у девочек после менархе и у мальчиков в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией в анамнезе, если после соответствующей пробной лечебной диеты имеются следующие показатели:

- а. уровень холестерина - ЛПНП остается > 190 мг/дл или
- б. уровень холестерина - ЛПНП остается > 160 мг/дл и при этом:

* имеется наследственная предрасположенность к раннему развитию сердечнососудистых заболеваний или

* на данный момент у детей имеются 2 или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Способ применения и дозы

Перед началом лечения следует рекомендовать больному стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен соблюдать во время лечения.

Цели гиполипидемической терапии

Категории пациентов	Общий ХС, мМ/л	ХС-ЛПНП, мМ/л
Здоровые + 1 фактор риска	5,0	3,0
Здоровые + 2 фактора риска	5,0	3,0
Больные ИБС, СД	4,5	2,6

Трoван принимают внутрь однократно в любое, но в одно и то же время дня, натощак или после еды, однако, предпочтителен прием в вечерние часы.

Если Вы забыли принять ТРОВАН, примите таблетку как можно скорее, пока не приблизилось время очередного приема. Если подошло время приема следующей дозы лекарственного средства, не принимайте пропущенную дозу. Нельзя удваивать дозировку

лекарственного средства для компенсации пропущенной! Далее препарат применяется согласно рекомендованному режиму дозирования.

Не прекращайте прием ТРОВАН без предварительной консультации с лечащим врачом!

Рекомендуемая начальная доза - 10 мг ежедневно. Подбор дозы осуществляется индивидуально с учетом уровня ЛПНП, целевых значений гипохолестеринемической терапии, терапевтического ответа пациента. Выраженное терапевтическое действие отмечается после двух недель лечения, максимальный эффект достигается через 4 недели, в связи с чем последующее изменение дозы рекомендуется производить не ранее чем через 4 недели после приема препарата в предыдущей дозе. В зависимости от требуемого эффекта доза может быть увеличена до 80 мг. В начале лечения и во время повышения дозы необходимо контролировать уровень липидов в плазме и соответствующим образом корректировать дозу.

При *первичной (гетерозиготной наследственной и полигенной) гиперхолестеринемии (тип IIa) и смешанной гиперлипидемии (тип IIb)* лечение начинают с начальной дозы 10 мг в сутки, которую увеличивают через 4 недели в зависимости от реакции пациента. Максимальная суточная доза – 80 мг.

При *гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии* начальная доза составляет 10 мг в сутки. При максимальной суточной дозе 80 мг отмечался наиболее оптимальный эффект.

Трован применяют в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или в качестве основного способа лечения, если терапия другими методами невозможна.

Пациенты с нарушением функции почек: поскольку нарушение функции почек не оказывает влияния на уровень аторвастатина в плазме или степень снижения содержания ХС ЛПНП при его применении, изменение дозы препарата не требуется.

Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени: у пациентов с умеренным и выраженным нарушением функции печени терапевтический ответ к Тровану не изменяется, увеличиваются плазменные концентрации препарата ($C_{\text{макс}}$ увеличивается, приблизительно, в 16 раз и АUC - в 11 раз). Исходя из этого, следует соблюдать осторожность при назначении препарата данной группе пациентов. Рекомендуется периодический контроль лабораторных и клинических показателей и, при необходимости, снижение дозы, либо отмена препарата.

Одновременное назначение с ингибиторами СYP3A4:

Лечение следует начинать с минимальной дозы (10 мг) и контролировать липиды сыворотки крови для титрования дозы. В случае, если ингибитор СYP3A4 назначается коротким курсом (например, короткий курс антибиотика, такого как кларитромицин), можно временно отменить приём Трована. Максимальная доза Трована при одновременном назначении с циклоспорином не должна превышать 10 мг, с кларитромицином - не более 20 мг, с итраконазолом - не более 40 мг.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у детей (в возрасте 10-17 лет) - Рекомендованная стартовая доза аторвастатина составляет 10 мг/день, максимальная рекомендованная доза - 20 мг/день (дозы выше 20 мг не изучались в исследованиях у данной популяции пациентов). Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от рекомендованной цели лечения. Изменение дозы следует проводить с интервалами 4 недели или более.

Факторы риска: курение, АД 140/90 Hg и выше, ХС-ЛПВП < 1,16 мМ/л, наличие ИБС у ближайших родственников (мужчин до 55 лет, женщин до 65 лет), концентрации ХС-ЛПВП < 1,0 мМ/л у мужчин и < 1,2 мМ/л у женщин, концентрация ТГ > 1,7 мМ/л.

Дополнительными факторами риска являются ожирение, гиподинамия, атерогенная диета, повышение Лп(а), гомоцистеин, протромбиновые факторы, С-реактивный белок, признаки бессимптомного течения атеросклероза, нарушение толерантности к глюкозе

Противопоказания:

- реакции гиперчувствительности к компонентам препарата;
- заболевания печени в активной стадии или стойкое повышение активности сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- период беременности и кормления грудью;
- женщины репродуктивного возраста, не использующие надежные методы контрацепции.
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлена), за исключением лечения гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии.

Меры предосторожности

Влияние на функцию печени

Необходимо регулярно контролировать показатели функции печени: до начала лечения, через 6 и 12 недель после начала приема или после увеличения дозы и периодически на протяжении всего периода применения. Если у пациентов в ходе лечения развиваются симптомы, предполагающие возможное нарушение печеночной функции, требуется незамедлительный контроль показателей. Если у пациентов повышается уровень активности АЛТ или АСТ более чем в 3 раза, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата. Состояние пациента следует в дальнейшем контролировать вплоть до нормализации контрольных параметров.

Триван следует с осторожностью использовать у пациентов, употребляющих существенные количества алкоголя и/или имеющих заболевания печени в анамнезе.

Агрессивная гипохолестеринемическая терапия при профилактике инсульта

В ходе исследований SPARCL изучалось влияние аторвастатина (80 мг/сут) и плацебо на вероятность возникновения инсульта у 4731 пациента, у которых на протяжении предыдущих 6 мес был инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), но в анамнезе не было ИБС. 60% пациентов составляли мужчины в возрасте 21–92 года (в среднем 63 года), средний начальный уровень ЛПНП составлял 133 мг/дл (3,4 ммоль/л). При лечении аторвастатином средний уровень ЛПНП составлял 73 мг/дл (1,9 ммоль/л), при применении плацебо – 129 мг/дл (3,3 ммоль/л). Пациенты находились под наблюдением в среднем 4,9 года. Прием 80 мг аторвастатина в сутки снижает риск первичных летальных и нелетальных инсультов на 15% (ЧСС — 0,85, CI 95%, 0,72–1,00, $p=0,05$ и ЧСС 0,84, CI 95%, 0,71–0,99, $p=0,03$ после поправки исходных факторов) по сравнению с плацебо. Прием 80 мг аторвастатина на время значительно снижает риск возникновения тяжелых коронарных событий (ЧСС 0,675, CI 95%, 0,51–0,89, $p=0,006$), случаев ИБС (ЧСС 0,60, CI 95%, 0,48–0,74, $p=0,001$) и процедур реваскуляризации (ЧСС 0,57, CI 95%, 0,44–0,74, $p=0,001$). Во время следующих анализов было доказано, что прием 80 мг аторвастатина в сутки снижает частоту ишемических инсультов (9218/2365, 9,2% против 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) и повышает частоту геморрагических инсультов (55/2365, 2,3% против 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) по сравнению с приемом плацебо. Частота фатальных геморрагических инсультов в обеих группах была одинакова (17 при применении аторвастатина против 18 при применении плацебо). При применении 80 мг аторвастатина наблюдалось снижение риска сердечнососудистых заболеваний во всех группах пациентов, кроме пациентов, перенесших геморрагический инсульт до начала лечения, и пациентов с рецидивами геморрагического инсульта (7 случаев с аторвастатином против 2 случаев с плацебо). У пациентов, получавших 80 мг

аторвастатина в сутки, инсульты развивались реже (265 случаев с аторвастатином против 311 случаев с плацебо), случаев ИБС также было меньше (123 случаев с аторвастатином против 204 случаев с плацебо). В обеих группах общее количество побочных эффектов или тяжелых побочных эффектов было одинаковым.

Влияние на мышечную ткань

Прием ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) был сопряжен с развитием миалгии, миопатии и, в очень редких случаях, с рабдомиолизом. В случае, если у пациента, принимающего статины, возникают необъяснимые симптомы со стороны мышечной системы, такие как боль или болезненность при прикосновении, мышечная слабость или судороги, следует оценить вероятность развития миопатии. В этих случаях необходимо произвести определение у пациентов уровня креатинфосфокиназы (КФК). В случае, если при измерении уровня КФК определяется существенное превышение верхнего предела нормы (> 5 раз), лечение аторвастатином прекращают. Если после прекращения приема отмечается исчезновение симптомов и снижение уровня КФК до нормы, возможно рассмотрение вопроса возобновления приема аторвастатина или альтернативного статина в более низкой дозе и при постоянном мониторинге.

На фоне приема аторвастатина, как и при приеме других статинов, сообщалось о случаях развития рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью.

Определение уровня КФК

КФК не следует измерять после интенсивной мышечной нагрузки, либо при наличии альтернативных причин ее повышения, поскольку это затрудняет интерпретацию результатов. В случае, если уровень КФК превышает верхний предел нормы (> 5), определение следует повторить через 5-7 дней для подтверждения результата. При оценке повышенного уровня КФК следует принимать во внимание возможность инфаркта миокарда при постановке дифференциального диагноза в случае боли в груди.

Меры предосторожности до лечения

Как и при назначении других статинов, аторвастатин должен назначаться с осторожностью пациентам с факторами риска развития рабдомиолиза. До начала лечения следует провести определение уровня КФК у пациентов, имеющих следующую сопутствующую патологию и иные факторы риска:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие врожденных мышечных нарушений у пациента, либо по семейной линии;
- наличие случаев проявления мышечной токсичности на фоне приема статинов или фибратов в анамнезе;
- наличие заболеваний печени в анамнезе и/или злоупотребление алкоголем;
- возраст старше 70 лет при наличии дополнительных предрасполагающих факторов риска.

Учет потенциала взаимодействия

Риск дозозависимых побочных реакций, включая рабдомиолиз, возрастает при одновременном назначении аторвастатина с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать плазменную концентрацию аторвастатина: циклоспорином, эритромицином, кларитромицином, итраконазолом, кетоконазолом, нефазадонем, ниацином, гемфиброзилом и другими фибратами или ингибиторами вирусных протеаз. Риск развития миопатии также может быть выше при одновременном приеме эзетемиба. Следует рассмотреть возможность замены препарата на альтернативный, не вступающий в реакцию взаимодействия. В случае, если назначение одновременно с аторвастатином какого-либо из указанных лекарственных средств необходимо только на несколько дней, следует рассмотреть вариант снижения дозы или временной отмены аторвастатина. Если нельзя избежать назначения взаимодействующего препарата, начальная доза аторвастатина должна быть не более 10 мг в день. В случае одновременного назначения

циклоспорина, кларитромицина или итраконазола, следует использовать наименьшую возможную дозу аторвастатина (см. раздел Способ применения). Рекомендуется мониторинг липидного спектра крови с целью назначения минимально эффективной дозы аторвастатина.

На время приема фузидиевой кислоты следует прекратить приема аторвастатина.

Интерстициальные заболевания легких

Сообщалось о нескольких случаях развития интерстициальных заболеваний легких на фоне приема статинов, в особенности при длительном применении. Симптоматика данного нарушения может включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, потеря веса и лихорадка). Если подозревается развитие интерстициального заболевания легких, прием статинов должен быть незамедлительно прекращен.

Сахарный диабет

Статины, как класс, способны повышать глюкозу крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать гипергликемию, требующую проведения стандартных мероприятий по лечению диабета. В то же время снижение статинами риска сердечно-сосудистых осложнений превалирует над риском диабета, поэтому прекращение терапии статинами не требуется. Пациенты с риском развития диабета (глюкоза натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенные показатели триглицеридов, артериальная гипертензия) нуждаются в клиническом наблюдении и проведении биохимических анализов.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. У пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозно-галактозной мальабсорбцией применение лекарственного средства не рекомендуется.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Если в настоящее время или в недавнем прошлом Вы принимали другие лекарственные средства, сообщите об этом врачу.

Риск развития миопатии на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы повышается при одновременном назначении циклоспорина, фибратов, макролидных антибиотиков, противогрибковых азолов, ингибиторов ВИЧ-протеаз или ниацина, что в нескольких случаях привело к рабдомиолизу и почечной недостаточности ввиду миоглобинурии. В случае необходимости одновременного назначения данных препаратов, следует оценить риск описанных осложнений относительно ожидаемой терапевтической пользы. При одновременном назначении с препаратами, повышающими плазменную концентрацию аторвастатина, начальная доза последнего не должна превышать 10 мг в день. В случае одновременного назначения циклоспорина, кларитромицина или итраконазола, следует использовать наименьшую возможную дозу аторвастатина. Рекомендуется мониторинг липидного спектра крови с целью назначения минимально эффективной дозы аторвастатина.

Ингибиторы транспортеров органических ионов (циклоспорин): аторвастатин и его метаболиты являются субстратами OATP1B1 транспортера. Одновременное назначение аторвастатина в дозе 10 мг с циклоспирином в дозе 5,2 мг/кг/день приводит к увеличению AUC аторвастатина в 8,7 раз. При одновременном назначении доза аторвастатина не должна превышать 10 мг.

Ингибиторы CYP3A4: при применении сильных ингибиторов CYP3A4 отмечалось значительное увеличение концентрации аторвастатина. При возможности следует избегать совместного применения аторвастатина и сильных ингибиторов CYP3A4 (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол,

вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, дарунавир и др.). В случаях, когда совместное применение данных препаратов и аторвастатина неизбежно, рекомендуется применять более низкие начальные и более низкие максимальные дозы аторвастатина, также следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме. Повышенный риск развития миопатии наблюдался при совместном применении эритромицина и статинов. Исследования действия амиодарона и верапамила на аторвастатин не проводились. Как амиодарон, так и верапамил являются ингибиторами СYP3A4, поэтому совместное применение с аторвастатином может привести к увеличению степени воздействия последнего. Поэтому при совместном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов СYP3A4 следует применять более низкую максимальную дозу аторвастатина, также рекомендуется надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов. После начала применения или коррекции дозы ингибитора следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Индукторы СYP3A4: при совместном применении аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A (например, с эфавиренцем, рифампином, зверобоем обыкновенным) может наблюдаться переменное снижение концентрации аторвастатина в плазме. Благодаря двойному механизму действия рифампина (индукция цитохрома P450 3A и подавление фермента-переносчика OATP1B1 в печени) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампина, поскольку отложенное применение аторвастатина после применения рифампина было связано с существенным снижением концентрации аторвастатина в плазме. Тем не менее, неизвестно, влияет ли применение рифампина на концентрацию аторвастатина в клетках печени. Поэтому, если одновременного применения аторвастатина и рифампина избежать нельзя, следует организовать надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Азитромицин: одновременное назначение аторвастатина в дозе 10 мг и азитромицина в дозе 500 мг в день не изменяло плазменных концентраций аторвастатина.

Итраконазол: одновременное назначение аторвастатина в дозе от 20 до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг в день приводило к увеличению AUC аторвастатина в 2,5 – 3,3 раза. При необходимости одновременного приема поддерживающая доза не должна превышать 40 мг в день. Пациенты, которым требуется прием 80 мг, должны либо снизить принимаемую дозу, либо прекратить прием на время лечения антибиотиком.

Дилтиазем: одновременное назначение аторвастатина в дозе 40 мг и дилтиазема в дозе 240 мг в день приводило к увеличению AUC аторвастатина на 51%. При назначении дилтиазема или изменении дозы, рекомендуется мониторировать липидный профиль пациента с целью назначения минимально эффективной дозы аторвастатина.

Эзетимиб: поскольку применение эзетимиба также сопряжено с риском развития миопатии, при одновременном назначении с аторвастатином риск развития данного осложнения увеличивается.

Грейпфрутовый сок: при употреблении грейпфрутового сока (содержит вещества, ингибирующие цитохром СYP3A4) в количестве 240 мл AUC аторвастатина повышается на 37%, а AUC орто-гидроксиметаболита снижается на 24%. При употреблении сока в количестве более 1,2 л в день на протяжении 5 дней AUC аторвастатина повышается в 2,5 раза. Одновременный прием большого количества сока не рекомендуется.

Гемфиброзил/Фибраты: поскольку применение фибратов также сопряжено с риском развития миопатии, при одновременном назначении с аторвастатином риск развития

данного осложнения увеличивается. Назначение гемфиброзила в дозе 600 мг два раза в день вызывает 24% увеличение AUC аторвастатина.

Дигоксин: при назначении аторвастатина в дозе 80 мг в день возможно повышение плазменной концентрации дигоксина порядка на 20%. Следует контролировать состояние пациентов.

Пероральные контрацептивные средства: аторвастатин может вызывать повышение плазменных концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола, что следует учитывать при подборе дозы контрацептивного средства.

Антацидные средства: одновременный прием магний - и алюминийсодержащих антацидных средств может приводить к снижению плазменной концентрации аторвастатина, приблизительно, на 35% (снижение терапевтического эффекта не отмечалось).

Варфарин: прием аторвастатина в дозе 80 мг в течение 4 дней приводил к незначительному снижению протромбинового времени ($1,7 \pm 0,4$ сек), на протяжении последующего приема в течение 15 дней, показатель вернулся к нормальному значению. Однако следует тщательно контролировать состояние пациентов.

Фузидиевая кислота: сообщалось о случаях развития серьезных мышечных поражений и рабдомиолиза при приеме данной комбинации. Следует тщательно контролировать состояние пациентов или временно прекратить прием аторвастатина.

Применение во время беременности и кормления грудью

Если Вы беременны или кормите грудью, если Вы предполагаете, что беременны или не исключаете у себя вероятности наступления беременности, сообщите об этом своему лечащему врачу.

Применение в период беременности и кормления грудью противопоказано. Женщинам детородного возраста следует использовать надежные способы контрацепции.

Планирование беременности возможно спустя 1 месяц после прекращения приема аторвастатина.

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию и не проявлял тератогенных свойств, однако, в дозах, токсических для самок, он оказывал фетотоксическое действие в исследованиях на крысах и кроликах. Развитие потомства было замедленным, и снижена постнатальная выживаемость потомства при введении доз, в 6 и 21 раз превышающих рекомендуемые терапевтические.

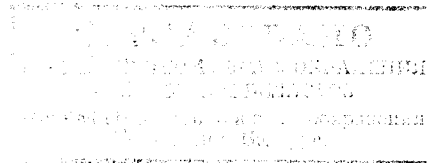
В исследованиях на крысах плазменные концентрации аторвастатина в плазме были аналогичны таковым в молоке. Данные относительно проникновения аторвастатина или его метаболитов в грудное молоко отсутствуют.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами

Случаев неблагоприятного воздействия Тривана на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными механизмами выявлено не было. Профиль безопасности аторвастатина не содержит данных о каких-либо побочных реакциях, которые могут послужить причиной возможного неблагоприятного влияния на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными механизмами.

Побочное действие

Побочные эффекты, которые могут возникнуть в процессе лечения аторвастатином, подразделяются на следующие группы по частоте возникновения:



очень частые ($>1/10$),

частые ($>1/100$ до $< 1/10$),

нечастые ($>1/1000$ до $< 1/100$),

редкие ($>1/10000$ до $< 1/1000$),

очень редкие ($< 1/10000$), неизвестные (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

- частые: назофарингит

Нарушения со стороны системы кроветворения:

- редкие: тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы:

- частые: аллергические реакции

- очень редкие: анафилаксия

Нарушения метаболизма и питания:

- частые: гипергликемия

- нечастые: гипогликемия, потеря веса, анорексия

Психические расстройства:

- нечастые: кошмарные сновидения, бессонница

Нарушения со стороны нервной системы:

- частые: головная боль

- нечастые: головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия

- редкие: периферическая нейропатия

Нарушения со стороны органа зрения:

- нечастые: ухудшение остроты зрения

- редкие: расстройства зрения

Нарушения со стороны органа слуха и системы лабиринта:

- нечастые: тиннитус (шум в ушах)

- очень редкие: потеря слуха

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:

- частые: глоточно-гортанная боль, эпистаксис

Гепатобилиарные нарушения:

- нечастые: гепатит

- редкие: холестаза

- очень редкие: печеночная недостаточность

Нарушения со стороны ЖКТ:

- частые: тошнота, метеоризм, диспепсия, запор, диарея

- нечастые: рвота, боли в области живота, отрыжка, панкреатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

- нечастые: крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция

- редкие: ангионевротический отек, буллезная сыпь (мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы:

- частые: миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, опухание составов

- нечастые: боль в шее, мышечное утомление

- редкие: миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, иногда осложненная разрывами

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

- нечастые: импотенция
- очень редкие: гинекомастия

Общие нарушения:

- нечастые: астения, периферические отеки, недомогание, боль в груди, утомляемость, пирексия

Лабораторные показатели:

- частые: отклонения функциональных проб печени, повышенные уровни креатининкиназы (КК) в крови
- нечастые: положительные результаты анализа на лейкоциты в моче.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, при терапии аторвастатином у пациентов отмечались повышенные уровни трансаминаз в сыворотке. Данные изменения носили, как правило, слабый, проходящий характер и не требовали прерывания терапии. Клинически существенные (превышение верхнего предела нормы более, чем в 3 раза) повышенные уровни трансаминаз в сыворотке отмечались у 0,8 % пациентов, получавших аторвастатин. Данные отклонения были дозозависимыми и обратимыми у всех пациентов. Повышенные уровни креатининкиназы (КК), превышавшие более, чем в 3 раза верхний предел нормы, наблюдались у 2,5 % пациентов, получавших аторвастатин; схожие результаты отмечены при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в клинических исследованиях. Уровни, превышавшие в 10 раз верхний предел нормы, отмечались у 0,4 % пациентов, принимавших аторвастатин.

Перечисленные далее нежелательные явления наблюдались при применении отдельных статинов: сексуальная дисфункция, депрессия, редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии, сахарный диабет.

При появлении побочных эффектов сообщите об этом лечащему врачу. Это касается возможных побочных эффектов, включая и таковые, не описанные в данной инструкции.

Передозировка

Специфическое лечение на случай передозировки Трорвана отсутствует. В случае передозировки по необходимости проводится симптоматическая терапия и поддерживающие мероприятия. Следует провести контроль показателей функции печени и определить уровень креатинфосфокиназы. Поскольку для аторвастатина характерна высокая степень связывания с плазменными протеинами, не ожидается существенное увеличение клиренса аторвастатина при использовании гемодиализа.

Фармацевтические свойства

Фармацевтические несовместимости

Не известны

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше +25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту врача.

НД РБ 5200 - 2015

Упаковка

По 10 таблеток в алюминий-алюминий блистере, по 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению для пациентов упаковано в картонную пачку.

Информация о производителе

Фармакар ПЛС, Палестина для Фармакар Инт. Ко./Германо-Палестинское Совместное предприятие

Палестина, Иерусалим, п/о, а/я 51621.

Представительство компании «Фармакар ПЛС» в Республике Беларусь:

г.Минск, 220020 а/я 7.

e-mail: pharmacare@pharmacare.by

Сайт: www.pharmacare.by