

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аторис Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Аторис Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Аторис Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Аторис Плюс, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: аторвастатин + эзетимиб.

Аторис Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата) и 10 мг эзетимиба.

Аторис Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата) и 10 мг эзетимиба.

Аторис Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата) и 10 мг эзетимиба.

Аторис Плюс, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата) и 10 мг эзетимиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторис Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с маркировкой А1 на одной стороне.

Аторис Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, с маркировкой А2 на одной стороне.

Аторис Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с маркировкой А4 на одной стороне.

Аторис Плюс, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-фиолетового цвета, с маркировкой А8 на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Аторис Плюс показан к применению при первичной гиперхолестеринемии в дополнение к диете у взрослых в возрасте от 18 лет, которым показана терапия монокомпонентными препаратами в эквивалентных терапевтических дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала терапии препаратом Аторис Плюс пациенты должны перейти на гипохолестеринемическую диету и соблюдать ее на протяжении всего курса лечения.

Рекомендованная доза препарата 1 таблетка в сутки. Препарат Аторис Плюс не применяется в начальном курсе терапии.

Лечение или подбор дозы, если это необходимо, начинают после того, как дозы отдельных компонентов, входящих в состав препарата, были подобраны индивидуально. После подбора доз каждого из двух монокомпонентов переходят на лечение комбинированным препаратом в соответствующей подобранной дозе.

Одновременное применение с секвестрантами желчных кислот

Препарат Аторис Плюс следует принимать по меньшей мере за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот.

Одновременное применение с другими препаратами

При одновременном применении препарата Аторис Плюс с комбинацией grazoprevir + elbasvir, применяемой для лечения вирусного гепатита С, или с летермовиром для лечения цитомегаловирусной инфекции доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Применение аторвастатина не рекомендуется у пациентов, принимающих одновременно летермовир с циклоспорином.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Для лиц пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени препарат Аторис Плюс следует применять с осторожностью.

Препарат Аторис Плюс противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

Дети

Безопасность и эффективность применения комбинации аторвастатин + эзетимиб у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 5.1.).

Способ применения

Внутрь. Препарат Аторис Плюс можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аторвастатину, эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз, более чем в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН).
- Беременность и период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией (см. раздел 4.6.).
- Одновременное применение с комбинацией глекапревир + пибрентасвир, применяемой для лечения вирусного гепатита С.
- Одновременный прием с комбинацией grazoprevir + elbasvir.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миопатия/рабдомиолиз

Одним из действующих веществ препарата Аторис Плюс является аторвастатин. Аторвастатин, подобно другим ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-Коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), может влиять на скелетную мускулатуру и вызывать развитие миалгии, миопатии и, в редких случаях, рабдомиолиза (синдрома, проявляющегося повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) (> 10 ВГН) в плазме крови, развитием миоглобинемии и миоглобинурии, и в дальнейшем приводящего к острой почечной недостаточности).

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием комбинации аторвастатин + эзетимиб следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

В период пострегистрационного применения эзетимиба сообщалось о случаях развития миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых развился рабдомиолиз, принимали статины одновременно с эзетимибом. Однако очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении эзетимиба в монотерапии и при его одновременном применении с препаратами, повышающими риск развития рабдомиолиза.

До начала лечения

Комбинацию аторвастатин + эзетимиб следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. До начала терапии аторвастатином следует оценить активность КФК в плазме крови в следующих случаях:

- нарушение функции почек;

- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе;
- ранее перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;
- заболевания печени в анамнезе и/или употребление алкоголя в значительном количестве;
- возраст пациента больше 70 лет: следует оценить необходимость применения данного препарата, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5.) и применение в особых популяциях пациентов, включая генетическую субпопуляцию (см. раздел 5.2.).

В таких ситуациях следует оценить соотношение «польза – риск» и наблюдать за состоянием пациента.

В случае значительного повышения сывороточной активности КФК (> 5 ВГН) не следует начинать терапию аторвастатином.

Определение активности КФК в плазме крови

Активность КФК в плазме крови не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии любой другой обоснованной причины повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. Если исходная сывороточная активность КФК значительно превышена (> 5 ВГН), то через 5–7 дней следует провести повторный анализ.

Во время лечения

- Следует предупредить пациентов о необходимости незамедлительно сообщать о возникновении боли в мышцах, судорогах или слабости, особенно на фоне недомогания или лихорадки, или персистирующих мышечных симптомах во время и после прекращения приема комбинации аторвастатин + эзетимиб.
- При возникновении таких симптомов во время терапии комбинацией аторвастатин + эзетимиб необходимо определить активность КФК в плазме крови. При значительном повышении активности КФК (> 5 ВГН) в плазме крови лечение следует прекратить.
- При выраженных мышечных симптомах, вызывающих постоянный дискомфорт, даже если активность КФК ≤ 5 ВГН в плазме крови, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.
- При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК в плазме крови следует рассмотреть вопрос о повторном назначении аторвастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента.
- Прием комбинации аторвастатин + эзетимиб следует прекратить в случае клинически значимого повышения активности КФК (> 10 ВГН) в плазме крови или в случае диагностирования рабдомиолиза или при подозрении на него.
- Отмечены очень редкие случаи развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время лечения или после прекращения приема некоторых статинов, включая аторвастатин. ИОНМ клинически проявляется стойкой слабостью проксимальных мышц и повышением активности КФК в сыворотке крови, которые

сохраняются несмотря на отмену статинов, наличием антител к ГМГ-КоА-редуктазе и улучшением при применении иммуносупрессивных препаратов.

Одновременное применение с другими препаратами

Поскольку в состав препарата Аторис Плюс входит аторвастатин, риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами, способствующими повышению концентрации аторвастатина в плазме крови, например, с потенциальными ингибиторами изофермента CYP3A4 или транспортными белками (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, ритонавир + типранавир и т. д.). Риск развития миопатии также может быть повышен при одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, противовирусными лекарственными препаратами для лечения вирусного гепатита С (боцепревир, телапревир, гразопревир + элбасвир), эритромицином или ниацином. При возможности следует рассмотреть альтернативные варианты терапии (не вступающие во взаимодействие с комбинацией аторвастатин + эзетимиб) вместо указанных лекарственных препаратов (см. раздел 4.8.).

В случае необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов с комбинацией аторвастатин + эзетимиб следует тщательно оценить ожидаемую пользу и возможный риск их одновременного применения. Пациентам, принимающим препараты, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется применять более низкую максимальную дозу комбинации аторвастатин + эзетимиб. Кроме того, в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 следует принимать более низкую начальную дозу комбинации аторвастатин + эзетимиб, а также рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг состояния таких пациентов (см. раздел 4.5.).

Аторвастатин запрещается принимать одновременно с препаратами фузидовой кислоты для системного применения или в течение 7 дней после прекращения терапии препаратами фузидовой кислоты. У пациентов, которым требуется лечение фузидовой кислотой для системного применения, лечение статинами необходимо прекратить на протяжении всего применения фузидовой кислоты. Отмечены случаи развития рабдомиолиза (включая отдельные случаи с летальным исходом) у пациентов, принимавших фузидовую кислоту в комбинации со статинами (см. раздел 4.5.). Проинформировать пациента о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении таких симптомов, как мышечная слабость, боль или болезненность мышц при пальпации.

Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после приема последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях при необходимости длительной терапии фузидовой кислотой для системного применения, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения комбинации аторвастатин + эзетимиб и фузидовой кислоты следует рассматривать для каждого конкретного случая и под тщательным медицинским наблюдением.

Даптомицин

Отмечены случаи миопатии и/или рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин) с даптомицином. С осторожностью следует назначать ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы для одновременного применения с

даптомицином, поскольку по отдельности оба действующих вещества могут вызывать миопатию и/или рабдомиолиз. Требуется рассмотреть возможность временной отмены приема комбинации аторвастатин + эзетимиб у пациентов, принимающих даптомицин, если только ожидаемая польза одновременного применения не перевешивает возможный риск. Дополнительную информацию о потенциальном взаимодействии с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин) и дальнейшие рекомендации по мониторингу (см. раздел 4.5. и общую характеристику лекарственного препарата Даптомицин).

«Печеночные» ферменты в плазме крови

В контролируемых клинических исследованиях одновременного применения аторвастатин и эзетимиб у пациентов наблюдались последовательные повышения активности трансаминаз (≥ 3 ВГН) (см. раздел 4.8.) в плазме крови.

Показатели функции печени следует определять перед началом терапии, а также периодически во время ее проведения. У пациентов с развившимися признаками или симптомами нарушения функции печени следует определять показатели функции печени. Необходимо контролировать состояние пациентов с повышенной активностью трансаминаз в плазме крови до нормализации этих показателей. В случае устойчивого повышения активности трансаминаз в плазме крови ≥ 3 ВГН рекомендуется снизить дозу или прекратить прием комбинации аторвастатин + эзетимиб.

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих заболевание печени в анамнезе, комбинацию аторвастатин + эзетимиб следует применять с осторожностью.

Печеночная недостаточность

Применение комбинации аторвастатин + эзетимиб у пациентов с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности не рекомендуется ввиду отсутствия достаточных клинических данных о влиянии повышенной экспозиции эзетимиба на эту группу пациентов (см. раздел 5.2.).

Фибраты

Безопасность и эффективность одновременного применения эзетимиба с фибратами (кроме фенобарбитала) недостаточно изучена. При подозрении на желчнокаменную болезнь у пациентов, получающих эзетимиб и фенофибрат, необходимо прекратить терапию и провести исследование желчного пузыря (см. раздел 4.5 и 4.8).

Циклоспорин

Прием комбинации аторвастатин + эзетимиб следует начинать с осторожностью при одновременном применении с циклоспорином. У пациентов, принимающих комбинацию аторвастатин + эзетимиб одновременно с циклоспорином, необходимо контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Антикоагулянты

При добавлении комбинации аторвастатин + эзетимиб к терапии варфарином, другим кумариновым антикоагулянтом или флуиндионом необходимо проводить регулярный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5.).

Интерстициальное заболевание легких

При приеме некоторых статинов, особенно при длительном их применении, отмечались единичные случаи интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия пациента (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка) (см. раздел 4.8.). Если у пациента есть подозрение

интерстициальное заболевание легких, следует отменить терапию статинами.

Сахарный диабет

Некоторые данные подтверждают, что статины, как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиваться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии статинами с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натошак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с национальными рекомендациями.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Аторвастатин, входящий в состав препарата Аторис Плюс, метаболизируется изоферментом CYP3A4 и является субстратом транспортеров ферментов печени 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3), участвующих в захвате статинов гепатоцитами. Метаболиты аторвастатина являются субстратами для транспортного белка OATP1B1. Аторвастатин также является субстратом эффлюксного белка транспортера Р-гликопротеина (Pgp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), которые могут ограничивать всасывание в кишечнике и билиарный клиренс аторвастатина (см. раздел 5.2.).

Одновременное применение аторвастатина с лекарственными препаратами, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A4 или транспортных белков, может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и увеличению риска развития миопатии. Одновременное применение комбинации аторвастатин + эзетимиб с другими лекарственными средствами, потенциально вызывающими миопатию, такими как фибраты и эзетимиб, также повышают риск ее развития (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетические взаимодействия

Комбинация аторвастатин + эзетимиб

Отсутствуют клинически значимые фармакокинетические взаимодействия при одновременном применении аторвастатина с эзетимибом.

Влияние других лекарственных препаратов на комбинацию аторвастатин + эзетимиб

Аторвастатин

- Ингибиторы изофермента CYP3A4

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации atorvastatina в плазме крови (см. Таблицу 1 и соответствующую информацию ниже). По возможности следует избегать одновременного применения с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, такими как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делагирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, некоторые противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С (гразопревир + элбасвир) и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.). В случаях, когда нельзя избежать одновременного применения этих препаратов с atorvastатином, следует проводить соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов (см. Таблицу 1).

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию atorvastatina в плазме крови (см. Таблицу 1). Отмечался повышенный риск развития миопатии при применении эритромицина в комбинации со статинами. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и atorvastатина не проводились. Амиодарон и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и одновременное применение их с комбинацией atorvastатин + эзетимиб может привести к повышению экспозиции atorvastatina. В связи с этим, при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 следует рассмотреть возможность применения более низкой максимальной дозы atorvastatina и проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента. После начала терапии или после коррекции дозы ингибитора изофермента CYP3A4 рекомендуется также проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента.

- Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение atorvastatina с индукторами системы изофермента CYP3A4 (например, эфавиренз, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного) может приводить к вариабельному снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. Вследствие двойного механизма взаимодействия рифампицина рекомендуется применять комбинацию atorvastатин + эзетимиб в одно время с рифампицином, поскольку отсроченный прием atorvastatina после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. Однако влияние рифампицина на концентрацию atorvastatina в гепатоцитах неизвестно. Если одновременное применение неизбежно, необходимо тщательно контролировать эффективность такой комбинации у пациентов.

- Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков могут вызывать повышение системного воздействия atorvastatina. Циклоспорин и летермовир являются ингибиторами транспортных белков OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, участвующих в транспорте atorvastatina, что приводит к увеличению системного воздействия atorvastatina (см. Таблицу 1). Эффект ингибирования захватывающих печеночных транспортеров на экспозицию atorvastatina в гепатоцитах неизвестен. Если одновременного приема избежать невозможно, рекомендуется снижение дозы atorvastatina и клиническое наблюдение за эффективностью терапии (см. Таблицу 1).

Аторвастатин не рекомендуется пациентам, совместно принимающим летермовир и циклоспорин (см. раздел 4.4.).

- Гемфиброзил/фибраты

Применение фибратов в монотерапии в некоторых случаях ассоциируется с нежелательными реакциями со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск развития этих осложнений может

повышаться при одновременном применении фибратов и аторвастатина. Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, то рекомендуется применять минимальную эффективную дозу аторвастатина, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов (см. раздел 4.4.).

- **Эзетимиб**

Прием только эзетимиба вызывает развитие нежелательных реакций со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск развития этих реакций может повышаться при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.

- **Колестипол**

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови снижалась (примерно на 25 %). Однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

- **Фузидовая кислота**

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен у пациентов, принимающих одновременно статины и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим, фармакокинетическим или комбинированным) неизвестен. У пациентов, получавших такую комбинацию, наблюдались случаи развития рабдомиолиза (иногда со смертельным исходом).

В том случае, если требуется лечение фузидовой кислотой для системного применения, лечение аторвастатином необходимо прекратить в течение всего периода применения фузидовой кислоты (см. также раздел 4.4.).

- **Колхицин**

Несмотря на то, что исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, были зафиксированы случаи развития миопатии при одновременном приеме аторвастатина с колхицином. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении аторвастатина с колхицином.

- **Даптомицин**

Риск развития миопатии и/или рабдомиолиза может увеличиться при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и даптомицина. Требуется рассмотреть возможность временного прекращения приема препарата Аторис Плюс у пациентов, принимающих даптомицин, если только ожидаемая польза одновременного применения не перевешивает возможный риск (см. раздел 4.4.).

Эзетимиб

- **Антациды**

Одновременный прием антацидов снижает скорость абсорбции эзетимиба, но не оказывает влияние на его биодоступность. Это снижение скорости абсорбции не рассматривается как клинически значимое.

- **Колестирамин**

Одновременный прием колестирамина уменьшает среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55 %. Эффект дополнительного снижения концентрации холестерина (ХС)

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при назначении комбинации аторвастатин + эзетимиб к ранее назначенной терапии колестирамином может быть уменьшен данным взаимодействием (см. раздел 4.2.).

- Циклоспорин

В исследовании с участием 8 пациентов с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин, перенесших трансплантацию почки и принимавших постоянную дозу циклоспорина, однократный прием эзетимиба 10 мг приводил к увеличению среднего значения AUC суммарного эзетимиба в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раза) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев контрольной группы в другом исследовании, получавших только эзетимиб (n = 17). В другом исследовании у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью после трансплантации почки, получавших циклоспорин и ряд других препаратов, экспозиция суммарного эзетимиба была в 12 раз выше, чем у пациентов из контрольной группы, получавших только эзетимиб. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев при ежедневном приеме эзетимиба в дозе 20 мг в течение 8 дней и однократном приеме циклоспорина в дозе 100 мг на 7-й день терапии эзетимибом было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15 % (от снижения на 10 % до повышения на 51 %) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, получивших циклоспорин в монотерапии однократно в дозе 100 мг (см. раздел 4.4.). Контролируемые исследования влияния одновременного применения эзетимиба и циклоспорина у пациентов после трансплантации почки не проводились. С осторожностью следует начинать прием комбинации аторвастатин + эзетимиб одновременно с циклоспорином. У пациентов, принимающих комбинации аторвастатин + эзетимиб одновременно с циклоспорином, необходимо контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови (см. раздел 4.4.).

- Фибраты

При одновременном применении эзетимиба и фенофибрата существует риск развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря (см. разделы 4.4. и 4.8.).

При подозрении на желчнокаменную болезнь у пациентов, одновременно принимающих эзетимиб и фенофибрат, следует прекратить терапию и провести обследование желчного пузыря (см. раздел 4.8.).

Одновременное применение фенофибрата или гемифиброзила вызывает повышение концентраций суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раз соответственно.

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены.

Фибраты могут повышать экскрецию холестерина с желчью, что может привести к развитию желчнокаменной болезни. В доклинических исследованиях у отдельных видов животных концентрация холестерина в желчи повышалась после применения эзетимиба (см. раздел 5.3.). Нельзя исключить связь между применением терапевтических доз эзетимиба и риском развития желчнокаменной болезни.

Влияние комбинации аторвастатин + эзетимиб на другие лекарственные препараты

Аторвастатин

- Дигоксин

При одновременном приеме нескольких доз дигоксина и 10 мг аторвастатина концентрация дигоксина в равновесном состоянии незначительно увеличивалась. Пациентам, получающим дигоксин одновременно с аторвастатином, требуется соответствующее наблюдение.

- Пероральные контрацептивы

При одновременном приеме аторвастатина с пероральными контрацептивами увеличивались концентрации норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови.

- Варфарин

В ходе клинического исследования у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки приводило к небольшому снижению протромбинового времени примерно на 1,7 секунды в течение первых 4 дней терапии. Значение протромбинового времени возвращалось к норме в течение 15 дней лечения аторвастатином. Несмотря на тот факт, что были зафиксированы лишь крайне редкие случаи клинически значимых взаимодействий антикоагулянтов, протромбиновое время необходимо определять до начала приема комбинации аторвастатин + эзетимиб у пациентов, которые принимают кумариновые антикоагулянты, и достаточно часто во время начальной терапии, чтобы убедиться в отсутствии значительных изменений протромбинового времени. После того, как будет документально зафиксировано стабильное протромбиновое время, его контроль можно проводить с интервалами, обычно рекомендуемыми для пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии комбинацией аторвастатин + эзетимиб контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменением протромбинового времени у пациентов, которые не принимали антикоагулянты.

Таблица 1. Влияние одновременно принимаемых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемый лекарственный препарат, режим дозирования	Аторвастатин		
	Режим дозирования	Соотношение AUC ¹	Клинические рекомендации ²
Ритонавир 200 мг два раза в сутки + Типранавир 500 мг два раза в сутки, 8 дней (с 14 по 21-й день)	40 мг в 1-й день, 10 мг на 20-й день	9,4	При необходимости одновременного применения аторвастатина суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг. Рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов.
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, 28 дней	8,7	
Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг однократно	7,9	
Глекапревир 400 мг один раз в сутки + Пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	8,3	Противопоказано одновременное применение с препаратами, содержащими глекапревир, пибрентасвир (см. раздел 4.3.).

Одновременно принимаемый лекарственный препарат, режим дозирования	Аторвастатин		
	Режим дозирования	Соотношение AUC ¹	Клинические рекомендации ²
Лопинавир 400 мг два раза в сутки + Ритонавир 100 мг два раза в сутки, 14 дней	20 мг один раз в сутки, 4 дня	5,9	При необходимости одновременного применения аторвастатина рекомендуется назначать более низкие поддерживающие дозы аторвастатина. Если дозы аторвастатина превышают 20 мг, рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов.
Кларитромицин, 500 мг два раза в сутки, 9 дней	80 мг один раз в сутки, 8 дней	4,4	
Саквинавир 400 мг два раза в сутки/Ритонавир 300 мг два раза в сутки, с 5-го по 7-й день, с последующим увеличением дозы до 400 мг два раза в сутки на 8-й день, в течении 5–18 дней, через 30 минут после приема дозы аторвастатина	40 мг один раз в сутки, 4 дня	3,9	При необходимости одновременного применения аторвастатина рекомендуется назначать более низкие поддерживающие дозы аторвастатина. Если дозы аторвастатина превышают 40 мг, рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов.
Дарунавир 300 мг два раза в сутки + Ритонавир 100 мг два раза в сутки, 9 дней	10 мг один раз в сутки, 4 дня	3,4	
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 4 дня	40 мг однократно	3,3	
Ритонавир 100 мг + Фосампренавир 700 мг два раза в сутки два раза в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 4 дня	2,5	
Фосампренавир 1 400 мг два раза в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 4 дня	2,3	
Летермовир 480 мг один раз в сутки, 10 дней	20 мг однократно	3,20	При необходимости одновременного применения аторвастатина суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.
Гразопревир 200 мг один раз в сутки + Элбасвир 50 мг один раз в сутки, 13 дней	10 мг однократно	1,95	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратами, содержащими элбасвир или grazoprevir.

Одновременно принимаемый лекарственный препарат, режим дозирования	Аторвастатин		
	Режим дозирования	Соотношение AUC ¹	Клинические рекомендации ²
Нелфинавир 1 250 мг два раза в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 28 дней	1,74	Рекомендации отсутствуют.
Грейпфрутовый сок 240 мл один раз в сутки ³	40 мг однократно	1,37	Не рекомендуется одновременный прием большого количества грейпфрутового сока.
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, 28 дней	40 мг однократно	1,51	В начале приема дилтиазема или после коррекции его дозы рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов.
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	10 мг однократно	1,33	Рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу и проводить клинический мониторинг состояния здоровья для таких пациентов.
Амлодипин 10 мг однократно	80 мг однократно	1,18	Рекомендации отсутствуют.
Циметидин 300 мг четыре раза в сутки, 2 недели	10 мг один раз в сутки, 4 недели	1,00	Рекомендации отсутствуют.
Колестипол 10 г два раза в сутки, 24 недели	40 мг один раз в сутки, 15 дней	0,74 ⁴	Рекомендации отсутствуют.
Антациды (магния гидроксид и алюминия гидроксид) в виде суспензии для приема внутрь, 30 мл четыре раза в сутки, 2 недели	10 мг один раз в сутки, 4 недели	0,66	Рекомендации отсутствуют.
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг, 3 дня	0,59	Рекомендации отсутствуют.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 7 дней (совместное применение в одно время с аторвастатином)	40 мг однократно	1,12	Если совместное применение считается необходимым, рекомендуется принимать комбинацию аторвастатин + эзетимиб в одно время с рифампицином, а также проведение клинического мониторинга состояния пациента.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 5 дней (раздельное применение с аторвастатином)	40 мг однократно	0,20	

Одновременно принимаемый лекарственный препарат, режим дозирования	Аторвастатин		
	Режим дозирования	Соотношение AUC ¹	Клинические рекомендации ²
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	1,35	Не рекомендуется.
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, 7 дней	40 мг однократно	1,03	Не рекомендуется.
Боцепревир 800 мг три раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	2,3	Рекомендуется снижение начальной дозы и клиническое наблюдение за пациентами. При одновременном применении суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.

¹ Данные, представленные в виде x-кратного изменения, представляют собой простое соотношение между одновременным применением и монотерапией аторвастатином

² Для получения информации о клинической значимости см. разделы 4.4. и 4.5.

³ Содержит один или несколько компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повышать концентрацию лекарственных препаратов, метаболизируемых посредством изофермента CYP3A4, в плазме крови. Прием одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводил к снижению значения AUC активного ортогидроксиметаболита на 20,4 %. Прием большого количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в сутки в течение 5 дней) увеличивал AUC аторвастатина в 2,5 раза и в 1,3 раза AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатина и его метаболитов)

⁴ На основании образца, взятого однократно через 8–16 часов после приема препарата

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых препаратов

Аторвастатин, режим дозирования	Одновременно применяемый лекарственный препарат		
	Лекарственный препарат, режим дозирования	Соотношение AUC ¹	Клинические рекомендации
80 мг один раз в сутки, 10 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки, 20 дней	1,15	Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под надлежащим наблюдением.
40 мг один раз в сутки, 22 дня	Пероральный контрацептив один раз в сутки, 2 месяца:		Рекомендации отсутствуют.
	• норэтистерон 1 мг • этинилэстрадиол 35 мкг	1,28 1,19	

80 мг один раз в сутки, 15 дней	Феназон ² 600 мг однократно	1,03	Рекомендации отсутствуют.
10 мг однократно	Типранавир 500 мг два раза в сутки/Ритонавир 200 мг два раза в сутки, 7 дней	1,08	Рекомендации отсутствуют.
10 мг один раз в сутки, 4 дня	Фосампренавир 1 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0,73	Рекомендации отсутствуют.
10 мг один раз в сутки, 4 дня	Фосампренавир 700 мг два раза в сутки Ритонавир 100 мг два раза в сутки, 14 дней	0,99	Рекомендации отсутствуют.

¹ Данные, представленные в виде х-кратного изменения, представляют собой простое отношение одновременного применения к монотерапии аторвастатином

² Одновременное применение многократных доз аторвастатина и феназона продемонстрировало отсутствие влияния или небольшой эффект на клиренс феназона

Эзетимиб

В ходе доклинических исследований было продемонстрировано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Не наблюдалось каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эзетимибом и другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися под действием изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 или N-ацетилтрансферазы.

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия при одновременном применении эзетимиб не оказывал влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизиды, толбутамида, мидазолама. Одновременное применение циметидина и эзетимиба не оказывало влияние на биодоступность эзетимиба.

• Антикоагулянты

Одновременное применение эзетимиба (10 мг один раз в сутки) не оказало существенного влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых взрослых мужчин. Тем не менее, в пострегистрационном периоде применения были сообщения о повышении МНО у пациентов, которым эзетимиб добавляли к терапии варфарином или флуиндионом. При одновременном применении комбинации аторвастатин + эзетимиб с варфарином, другими кумариновыми антикоагулянтами или флуиндионом рекомендуется проводить регулярный мониторинг МНО (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения (см. раздел 4.3.).

Беременность

Комбинация аторвастатин + эзетимиб противопоказана во время беременности (см. раздел 4.3.). Опыт применения комбинации аторвастатин + эзетимиб во время

беременности отсутствует.

Аторвастатин

Безопасность применения аторвастатина у беременных женщин не установлена. Контролируемые клинические исследования аторвастатина у беременных женщин не проводились. Получены редкие сообщения о случаях врожденных аномалий после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на плод. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.).

Эзетимиб

Клинических данных о применении эзетимиба при беременности нет.

Лактация

Комбинация аторвастатин + эзетимиб

Комбинация аторвастатин + эзетимиб противопоказана в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). При необходимости назначения комбинации аторвастатин + эзетимиб в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска развития серьезных нежелательных явлений у грудных детей.

У крыс концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. Исследования на животных показали, что эзетимиб выделяется с молоком крыс. Сведения о проникновении действующих веществ в грудное молоко человека отсутствуют.

Фертильность

Комбинация аторвастатин + эзетимиб

Исследования фертильности при применении комбинации аторвастатин + эзетимиб не проводились.

Аторвастатин

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность испытуемых животных.

Эзетимиб

Эзетимиб не оказывал влияния на фертильность самцов и самок крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Комбинация аторвастатин + эзетимиб практически не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований комбинации аторвастатин + эзетимиб и в пострегистрационном опыте применения, представлены в

соответствии с перечнем системно-органных классов (СОК) в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA).

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции

СОК	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Назофарингит ¹	-	-	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	-	Тромбоцитопения ¹	-	Тромбоцитопения ²
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции ¹	-	-	Анафилаксия ¹	Реакции гиперчувствительности (включающие анафилаксию, ангионевротический отек, кожную сыпь, крапивницу) ²
Эндокринные нарушения	Гипергликемия ¹	Гипогликемия ¹ , увеличение массы тела ¹ , анорексия ^{1,2}	-	-	-
Психические нарушения	-	Ночные кошмары ¹ , бессонница ¹	-	-	Депрессия ²
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ¹	Головокружение ¹ , парестезия ¹ , гипестезия ¹ , дисгевзия ¹ , амнезия ¹	-	-	Головокружение ² , парестезия ² , головная боль ² , миастения гравис ¹
Нарушения со стороны органа зрения	-	Нечеткость зрения ¹	Нарушение зрения ¹	-	Глазная миастения
Нарушения со стороны органа слуха и	-	Шум в ушах ¹	-	Нарушение слуха ¹	-

лабиринта					
Нарушения со стороны сосудов	-	Приливы крови к лицу ² , артериальная гипертензия ²	Васкулит ¹	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Боль в глотке и гортани ¹ , носовое кровотечение ¹	Кашель ²	-	-	Одышка ²
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор ¹ , метеоризм ^{1,2} , диспепсия ¹ , тошнота ¹ , диарея ^{1,2}	Рвота ¹ , боль в верхних и нижних отделах живота ¹ , отрыжка ¹ , панкреатит ¹ , диспепсия ² , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ² , сухость слизистой оболочки полости рта ² , гастрит ²	-	-	Панкреатит ² , запор ¹ , боль в животе ² , тошнота ¹
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	Гепатит ¹	Холестаз ¹	Печеночная недостаточность ¹	Гепатит ² , холелитиаз ² , холецистит ² , повышение активности «печеночных» трансаминаз ² в плазме крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Крапивница ^{1,2} , зуд ^{1,2} , кожная сыпь ^{1,2} , алопеция ¹	Ангioneвротический отек ¹ , буллезный дерматит, включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз ¹ Лихеноидная лекарственная сыпь ¹	-	Мультиформная эритема ²
Нарушения со стороны мышечной,	Миалгия ¹ , артралгия ¹ , боль в	Боль в шее ^{1,2} , утомляемость мышц ^{1,2} ,	Миопатия ¹ , миозит ¹ , рабдомиолиз ¹ ,	Волчаночно-подобный	Иммуноопосредованная

костной и соединительной ткани	конечностях ¹ , мышечные спазмы ¹ , отек суставов ¹ , боль в спине ¹	артралгия ² , мышечные спазмы ² , боль в спине ² , боль в конечностях ²	разрыв мышц ¹ , тендопатия, в некоторых случаях осложненная разрывом ¹	синдром ¹	некротизирующая миопатия ¹ , миалгия ² , повышение активности КФК/миопатия/рабдомиолиз ² (см. раздел 4.4.)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	-	-	Гинекомастия ¹	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость ²	Недомогание ¹ , астения ^{1,3} , боль в груди ^{1,2} , боль ² , периферические отеки ^{1,2} , утомляемость ¹ , лихорадка ¹	-	-	-
Лабораторные и инструментальные данные	Отклонения функциональных проб печени ¹ , повышение активности КФК в крови ¹ , повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и (или) аспартатаминотрансферазы (АСТ) ²	Положительный результат анализа на лейкоциты в моче ¹ , повышение активности АЛТ и/или АСТ ² , повышение активности КФК в плазме крови ² , повышение активности гаммаглутамилтрансферазы в плазме крови ² , отклонения функциональных проб печени ²	-	-	-

¹ Нежелательные реакции, связанные с приемом аторвастатина.

² Отмечено в клинических исследованиях эзетимиба (при монотерапии или в комбинации со статином). В пострегистрационном периоде собирались сообщения о нежелательных реакциях эзетимиба при монотерапии или в комбинации со статином.

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях при применении некоторых статинов:

- сексуальная дисфункция, гинекомастия;
- очень редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно в случае продолжительной терапии (см. раздел 4.4.);
- сахарный диабет: частота зависит от наличия и/или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21 92 86

Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Комбинация аторвастатин + эзетимиб

В случае передозировки комбинацией аторвастатин + эзетимиб показано симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует контролировать показатели функциональных проб печени и активности КФК в сыворотке крови.

Аторвастатин

Поскольку аторвастатин активно связывается с белками плазмы крови, маловероятно, что

гемодиализ существенно увеличит выведение аторвастатина.

Эзетимиб

В клинических исследованиях применения эзетимиба у 15 здоровых добровольцев в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, у 18 пациентов с первичной гиперлипидемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, большинство из которых не сопровождалось развитием нежелательных реакций. В случае их развития нежелательные реакции не были серьезными. У животных не отмечали токсичности после однократного введения эзетимиба в дозе 5 000 мг/кг у крыс и мышей и 3 000 мг/кг у собак.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства, комбинации; комбинации различных гиполипидемических средств.

Код АТХ: C10BA05.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Препарат Аторис Плюс представляет собой гиполипидемический лекарственный препарат, который селективно ингибирует кишечную абсорбцию ХС и связанных с ним растительных стеролов, а также ингибирует эндогенный синтез ХС.

Комбинация аторвастатин + эзетимиб

ХС поступает в плазму крови в результате кишечной абсорбции и эндогенного синтеза. Комбинация аторвастатин + эзетимиб содержит аторвастатин и эзетимиб, два гиполипидемических компонента, дополняющих друг друга по механизму действия. Комбинация аторвастатин + эзетимиб снижает повышенную концентрацию общего ХС (ОХС) в плазме крови, ХС ЛПНП, аполипопротеина В (апо-В), триглицеридов и ХС липопротеинов невысокой плотности (ХС ЛПНВП) в плазме крови, а также повышает концентрацию ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови путем двойного ингибирования: абсорбции и синтеза ХС.

Аторвастатин

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая ХС. В печени ТГ и ХС входят в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и высвобождаются в плазму крови для транспортировки в периферические ткани. ЛПНП образуется из ЛПОНП и главным образом катаболизируется посредством рецептора с высокой аффинностью к ЛПНП (ЛПНП-рецептор).

Аторвастатин снижает концентрацию ОХС в плазме крови и липопротеинов в сыворотке крови посредством ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и последующего биосинтеза ХС в печени. Аторвастатин также увеличивает количество «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает выработку ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Аторвастатин обеспечивает значительное и стойкое увеличение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц. Аторвастатин эффективен в

снижении концентрации ХС ЛПНП в плазме крови у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин снижает концентрацию ОХС на 30–46 %, ХС-ЛПНП – на 41–61 %, апо-В – на 34–50 % и ТГ – на 14–33 %, в то время как уровни ХС ЛПВП и аполипопротеина А₁ вариабельно увеличивается. Данные результаты устойчивы у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Как было доказано, снижение концентраций ОХС, ХС ЛПНП и апо-В необходимо для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, связанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Эзетимиб

Эзетимиб избирательно ингибирует всасывание ХС и сходных по структуре фитостеринов в кишечнике и эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок Ниманна-Пика 1 (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется на щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, а статины снижают синтез ХС в печени. Эти различные механизмы дополняют друг друга, приводя к снижению концентрации ХС в плазме крови. В ходе двухнедельного клинического исследования, в котором приняли участие 18 пациентов с гиперхолестеринемией, эзетимиб снижал абсорбцию ХС в кишечнике на 54 % по сравнению с плацебо.

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания холестерина была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание [14С]-ХС и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D.

Дети

Европейское агентство лекарственных средств отменило обязательство предоставлять результаты исследований комбинации аторвастатин + эзетимиб по всем возрастным подгруппам детей и подростков в лечении гиперхолестеринемии (см. раздел 4.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Препарат Аторис Плюс биоэквивалентен монопрепаратам аторвастатина и эзетимиба в соответствующих дозах, принятых одновременно.

Абсорбция

Аторвастатин

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови составляет 1–2 часа. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально принятой внутрь дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95–99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора для приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 12 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-

редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или метаболизмом при первичном прохождении через печень.

Эзетимиб

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно конъюгирует с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиб-глюкуронид). Средние максимальные концентрации (C_{max}) в плазме крови достигаются в течение 1–2 часов для эзетимиб-глюкуронида и через 4–12 часов для эзетимиба. Абсолютную биодоступность эзетимиба определить невозможно, поскольку это соединение практически нерастворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.

Одновременный прием пищи (с высоким или низким содержанием жира) не оказывал влияние на биодоступность эзетимиба при применении его в виде таблеток по 10 мг.

Распределение

Аторвастатин

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Аторвастатин на ≥ 98 % связывается с белками плазмы крови.

Эзетимиб

Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7 % и 88–92 % соответственно.

Биотрансформация

Аторвастатин

Аторвастатин биотрансформируется посредством изофермента CYP450A4 с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. Помимо других путей метаболизма, эти продукты подвергаются дальнейшему метаболизму посредством глюкуронидации. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы *in vitro* под действием орто- и парагидроксилированных метаболитов аналогично таковому для аторвастатина. Примерно 70 % ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы в циркуляторном русле приходится на активные метаболиты.

Эзетимиб

Эзетимиб биотрансформируется преимущественно в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидами (реакция фазы II) с последующей экскрецией с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными производными соединениями, обнаруживаемыми в плазме крови, и составляют приблизительно 10–20 % и 80–90 % от общей концентрации эзетимиба в плазме крови соответственно. Как эзетимиб, так и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа.

Элиминация

Аторвастатин

Аторвастатин выводится преимущественно с желчью в результате печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако аторвастатин не подвергается значительной кишечно-печеночной рециркуляции. Средний $T_{1/2}$ аторвастатина из плазмы крови человека составляет

приблизительно 14 часов. Период ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы составляет приблизительно от 20 до 30 часов из-за присутствия активных метаболитов.

Аторвастатин является субстратом транспортеров ферментов печени, транспортеров OATP1B1 и OATP1B3. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицирован как субстрат эффлюксных транспортеров P-gr и BCRP, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Эзетимиб

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченого ^{14}C , в плазме крови было обнаружено 93 % суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общей радиоактивности в плазме крови. В течение 10 дней примерно 78 % введенных радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11 % – через почки. Через 48 часов радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Аторвастатин

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови у здоровых пациентов пожилого возраста выше, чем у взрослых пациентов молодого возраста, в то время как показатели липидного обмена были сопоставимы с таковыми, которые наблюдались у более молодых групп пациентов.

Эзетимиб

Концентрация общего эзетимиба в плазме крови у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) примерно в 2 раза выше, чем у молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС-ЛПВП и профиль безопасности были сопоставимы у пациентов пожилого и более молодого возраста, принимавших эзетимиб.

Печеночная недостаточность

Аторвастатин

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови значительно повышается (C_{max} – примерно в 16 раз, AUC – примерно в 11 раз) у пациентов с хроническим алкогольным поражением печени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение AUC суммарного эзетимиба было примерно в 1,7 раз больше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5 или 6 баллов по классификации Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами. В 14-дневном исследовании применения эзетимиба в дозе 10 мг в сутки с участием пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по классификации Чайлд-Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й дни по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения воздействия эзетимиба на пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (> 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) неизвестны, эзетимиб не рекомендован данным пациентам (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Почечная недостаточность

Аторвастатин

Нарушение функции почек не оказывает влияние на концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови или на показатели липидного обмена.

Эзетимиб

После однократного приема внутрь эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($n = 8$; среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 9$).

У одного пациента, участвовавшего в этом исследовании (после трансплантации почки и получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин), наблюдалось 12-кратное увеличение значения AUC суммарного эзетимиба.

Пол

Аторвастатин

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов у женщин отличаются от таковых у мужчин (у женщин $C_{\max}$ примерно на 20 % выше, а AUC примерно на 10 % ниже). Однако эти различия не имели клинического значения, что привело к отсутствию клинически значимых различий в показателях липидного обмена у мужчин и женщин.

Эзетимиб

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови у женщин несколько выше (примерно на 20 %), чем у мужчин. Степень снижения концентрации ХС-ЛПВП и профиль безопасности сопоставимы у мужчин и женщин, принимавших эзетимиб.

Полиморфизм гена *SLCO1B1*

Аторвастатин

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортного белка OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом *SLCO1B1* существует риск повышенной экспозиции аторвастатина, что может привести к повышенному риску развития рабдомиолиза (см. раздел 4.4.). Полиморфизм гена, кодирующего белок OATP1B1 (*SLCO1B1* с.521CC), ассоциирован с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с соответствующим показателем у лиц, у которых данный генотип (с.521TT) отсутствует. У этих пациентов также возможно нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями. Возможное влияние на эффективность препарата неизвестно.

5.3. Данные доклинической безопасности

Комбинация аторвастатин + эзетимиб

В исследованиях с совместным введением эзетимиба и статинов наблюдаемые токсические эффекты соответствовали таковым, обычно ассоциированным с введением статинов. Некоторые токсические эффекты были более выраженными, чем те, которые наблюдались при лечении только статинами. Это связано с фармакокинетическими и/или фармакодинамическими взаимодействиями при одновременном применении аторвастатина и эзетимиба.

В клинических исследованиях таких взаимодействий не выявлено. Миопатии развивались у крыс только при воздействии доз, в несколько раз превышающих терапевтическую дозу у человека (примерно в 20 раз выше уровня AUC для статинов и в 500–2000 раз выше уровня AUC для активных метаболитов).

Эзетимиб в монотерапии или в комбинации со статинами не показал потенциальной генотоксичности в ряде тестов *in vivo* и *in vitro*. Эзетимиб не показал канцерогенного действия в длительных исследованиях.

Одновременное введение эзетимиба и статинов не оказывало тератогенного эффекта у кроликов. У потомства беременных крольчих отмечали небольшое число деформаций скелета (слияние грудных и хвостовых позвонков, снижение числа хвостовых позвонков).

Аторвастатин

Аторвастатин не продемонстрировал мутагенного и кластогенного потенциала в комплексе из 4-х методик *in vitro* и в 1 методике *in vivo*. У крыс не было обнаружено канцерогенное воздействие аторвастатина, но при введении высоких доз у мышей (что приводило к увеличению AUC_{0-24ч} в 6–11 раз по сравнению с максимальной рекомендованной дозой, достигаемой у человека) у самцов наблюдались гепатоцеллюлярные аденомы, а у самок – гепатоцеллюлярные карциномы. Экспериментальные исследования на животных показали, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут влиять на развитие эмбриона или плода. У крыс, кроликов и собак аторвастатин не влиял на фертильность и не был тератогенным, однако в дозах, токсичных для матери, у крыс и крольчих наблюдалась токсичность для плода. Отмечались задержка развития потомства крыс и уменьшение постнатальной выживаемости при экспозиции аторвастатина в высоких дозах у беременных самок. Существуют данные о проникновении через плаценту у крыс. Концентрация аторвастатина в плазме крови крыс идентична концентрации в молоке. Неизвестно, экскретируется ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко человека.

Эзетимиб

Исследования хронической токсичности у животных не выявили токсического воздействия на органы-мишени применения эзетимиба ($\geq 0,03$ мг/кг/сут), концентрация ХС в желчи повышалась в 2,5–3,5 раза. Однако в ходе исследования длительностью один год на собаках, которым вводили дозы до 300 мг/кг/сут, не наблюдалось увеличение частоты развития холестаза или других изменений печени и желчных путей. Значимость этих данных для человека неизвестна. Нельзя исключать, что терапевтическое применение эзетимиба связано с риском развития желчнокаменной болезни.

Долгосрочные исследования канцерогенности эзетимиба показали отрицательный результат.

Эзетимиб не оказывал влияния на фертильность самцов или самок крыс, не было обнаружено его тератогенное воздействие на крыс или кроликов, а также влияние на пренатальное или постнатальное развитие плода. Эзетимиб проникал через плаценту у беременных крыс и крольчих при многократном введении в дозе 1 000 мг/кг/сут. Одновременное введение эзетимиба и ловастатина приводило к гибели эмбрионов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аторис Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Слой эзетимиба

Интрагранулят:

Натрия лаурилсульфат

Повидон К30

Маннитол
Кроскармеллоза натрия
Экстрагранулят:
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Натрия стеарилфумарат
Краситель железа оксид желтый (E172)

Слой аторвастатина

Интрагранулят:
Кальция карбонат
Гидроксипропилцеллюлоза (тип SSL)
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Полисорбат 80
Экстрагранулят:
Кремния диоксид коллоидный, безводный
Магния стеарат

Оболочка пленочная

Краситель железа оксид желтый (E172)

Смесь для покрытия:

Гипромеллоза, тип 2910 (6 mPas)
Макрогол 6000
Титана диоксид (E171)
Тальк

Аторис Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Слой эзетимиба

Интрагранулят:
Натрия лаурилсульфат
Повидон К30
Маннитол
Кроскармеллоза натрия
Экстрагранулят:
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Натрия стеарилфумарат
Краситель железа оксид желтый (E172)

Слой аторвастатина

Интрагранулят:
Кальция карбонат
Гидроксипропилцеллюлоза (тип SSL)
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Полисорбат 80
Экстрагранулят:
Кремния диоксид коллоидный, безводный
Магния стеарат

Оболочка пленочная

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Смесь для покрытия:

Гипромеллоза, тип 2910 (6 mPas)

Макрогол 6000

Титана диоксид (E171)

Тальк

Аторис Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Слой эзетимиба

Интрагранулят:

Натрия лаурилсульфат

Повидон K30

Маннитол

Кроскармеллоза натрия

Экстрагранулят:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Слой аторвастатина

Интрагранулят:

Кальция карбонат

Гидроксипропилцеллюлоза (тип SSL)

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Полисорбат 80

Экстрагранулят:

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Краситель железа оксид красный (E172)

Смесь для покрытия:

Гипромеллоза, тип 2910 (6 mPas)

Макрогол 6000

Титана диоксид (E171)

Тальк

Аторис Плюс, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Слой эзетимиба

Интрагранулят:

Натрия лаурилсульфат

Повидон K30

Маннитол

Кроскармеллоза натрия

Экстрагранулят:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия
Натрия стеарилфумарат
Краситель железа оксид желтый (E172)
Слой аторвастатина
Интрагранулят:
Кальция карбонат
Гидроксипропилцеллюлоза (тип SSL)
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Полисорбат 80
Экстрагранулят:
Кремния диоксид коллоидный, безводный
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Краситель железа оксид красный (E172)
Краситель железа оксид черный (E172)
Смесь для покрытия:
Гипромеллоза, тип 2910 (6 mPas)
Макрогол 6000
Титана диоксид (E171)
Тальк

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги.

Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

Аторис Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 6, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 8 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1 блистеру (по 8 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Аторис Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 6, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 8 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1 блистеру (по 8 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Аторис Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 6, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 6 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1 блистеру (по 6 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Аторис Плюс, 80 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 6, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 6 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой. По 1 блистеру (по 6 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Телефон: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: +7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения
Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103
Телефон: +374 11 560011
Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика
Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Телефон: +996 (312) 66 22 50
Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Аторис Плюс доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).