

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АТОКОРД® А

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Атокорд® А

Группировочное наименование: аторвастатин + ацетилсалициловая кислота

Лекарственная форма: капсулы.

СоставКаждая капсула содержит:

Действующие вещества: аторвастатин кальция тригидрат 10,825 мг (в пересчете на аторвастатин 10 мг), в составе таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 154,5 мг*; ацетилсалициловая кислота 75 мг, в составе таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, 114,725 мг**.

*- Каждая таблетка аторвастатина, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *действующее вещество:* аторвастатин кальция тригидрат 10,825 мг (в пересчете на аторвастатин 10 мг); *вспомогательные вещества:* кальция карбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, полисорбат 80, гидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат; *пленочная оболочка:* Опадрай ОУ-58900 белый (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 400).

** - Каждая таблетка ацетилсалициловой кислоты, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит: *действующее вещество:* ацетилсалициловая кислота 75 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный, стеариновая кислота, гипромеллоза, триэтилцитрат; *кишечнорастворимая оболочка:* метакриловой кислоты сополимера дисперсия (Eudragit L30 D-55), триэтилцитрат, тальк; *пленочное покрытие:* Опадрай АМВ прозрачный (ОУ-В-29000) [поливиниловый спирт, тальк, лецитин соевый, ксантановая камедь].

Состав капсулы желатиновой твердой размера 0el: титана диоксид (Е171), вода очищенная, желатин.

Состав черных чернил для нанесения надписи на капсуле: шеллак (E904), дегидратированный спирт (E1510), 2-пропанол, бутиловый спирт, пропиленгликоль, аммиака раствор концентрированный, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид, вода очищенная.

Описание

Твердые желатиновые капсулы размера 0el белого цвета с маркировкой черного цвета «  DR. REDDY'S » на крышечке капсулы.

Содержимое капсулы:

- капсуловидная двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью с обеих сторон;
- круглая двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство комбинированное
(ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство)

Код АТХ: C10BX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аторвастатин

Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин; синтетическое гиполипидемическое средство.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает содержание в плазме крови общего холестерина (Хс), холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеидов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает неустойчивое повышение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП).

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеидов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и

катаболизма Хс-ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование Хс-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает уровень Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает содержание общего холестерина, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает уровень Хс-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает содержание холестерина липопротеидов промежуточной плотности. Снижает концентрацию общего холестерина на 30-46%, ЛПНП – на 41-61%, аполипопротеина В – на 34-50% и ТГ на 14-33%; вызывает повышение концентрации холестерина-ЛПВП и аполипопротеина А.

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по Фредриксону, среднее значение повышения содержания Хс-ЛПВП, при лечении аторвастатином (10-80 мг), по сравнению с исходным показателем, составляет 5,1% - 8,7% и не зависит от дозы.

Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В Англо-Скандинавском исследовании по оценке исхода сердечно-сосудистых заболеваний (ASCOT-LLA) установлено, что эффект терапии аторвастатином в дозе 10 мг существенно превышал эффект применения плацебо, в связи с чем было принято решение о досрочном прекращении исследования через 3,3 года вместо предполагаемых 5 лет.

Терапия аторвастатином снижала риск развития различных сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете II типа (исследование CARDS), при атеросклерозе (исследование REVERSAL); аторвастатин был также эффективен в качестве средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с клинически подтвержденной ИБС (исследование TNT).

Ацетилсалициловая кислота

В основе механизма антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимое ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ-1), в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂ и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегантный эффект наиболее выражен в тромбоцитах, так как они не способны повторно синтезировать циклооксигеназу.

Считается, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях.

АСК оказывает также противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Данные свойства комбинации «аторвастатин + АСК» содействуют их эффективности в обозначенных показаниях.

Фармакокинетика

Фармакокинетических исследований комбинации не проводилось. Ниже представлены фармакокинетические параметры отдельных компонентов.

Аторвастатин

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) в плазме крови составляет 1-2 ч. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (C_{max}) на 20% выше, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) на 10% ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95-99% по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность – около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25% и 9%, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC примерно на 30%), чем после приема в утреннее время, снижение концентрации Хс-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98%. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, то есть аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и пара-гидроксилированных производных и различных продуктов β -окисления. *In vitro* орто- и пара-гидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации препарата в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом цитохрома CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечнo-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 ч благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% от принятой дозы препарата.

Особые группы пациентов

Концентрации аторвастатина в плазме крови пациентов старше 65 лет выше, чем у взрослых пациентов молодого возраста (C_{max} у пожилых пациентов выше примерно на 40%, и AUC выше примерно на 30%). Различий в эффективности и безопасности препарата или достижении целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено.

В 8-недельном открытом исследовании дети (6–17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией Хс-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию

аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 или 10 мг или таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки, соответственно. Единственная значительная ковариата в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение Хс-ЛПНП и Хс.

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

Недостаточность функции печени. Концентрация препарата значительно повышается ($C_{\max}$ примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (стадия В по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»). Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (с.521TT). Нарушение захвата аторвастатина ферментами печени, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ¹	Изменение $C_{\max}$ ¹
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 8,7	↑ 10,7
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ 9,4	↑ 8,6
Телапревир 750 мг 3 раза в сутки, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ 7,88	↑ 10,6

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ¹	Изменение C _{max} ¹
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 2,3	↑ 2,66
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 5,9	↑ 4,7
Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки / ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней ²	40 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,9	↑ 4,3
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг 1 раз в сутки, в течение 8 дней	↑ 4,4	↑ 5,4
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,4	↑ 2,25
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ 3,3	↑ 20%
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,53	↑ 2,84
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,3	↑ 4,04
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 0,74	↑ 2,2
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки ³	40 мг, однократно	↑ 0,37	↑ 0,16
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ 0,51	0
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ 0,33	↑ 0,38
Амлодипин 10 мг однократно	80 мг, однократно	↑ 0,15	↓ 0,12
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 нед	10 мг 1 раз в сутки, в течение 2 нед	↓ 0,001	↓ 0,11
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 28 нед	40 мг 1 раз в сутки, в течение 28 нед	Не установлено	↓ 0,26 ⁴
Маалокс ТС® 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 15 дней	↓ 0,33	↓ 0,34
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг, в течение 3 дней	↓ 0,41	↓ 0,01
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение) ⁵	40 мг, однократно	↑ 0,3	↑ 2,7
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (раздельный прием) ⁵	40 мг, однократно	↓ 0,8	↓ 0,4
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 0,35	↓ менее 1%

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ¹	Изменение C _{max} ¹
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 0,03	↑ 0,02

¹ – Коэффициент изменения [(I-V)/V], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и V = фармакокинетические значения в норме.

² – Дозы саквинавира и ритонавира, применявшиеся в данном исследовании отличаются от дозировок, которые используются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.

³ – При значительном потреблении грейпфрутового сока (≥750 мл – 1200 мл/сут) отмечали большее увеличение AUC (до 1,5 раз) и/или C_{max} (до 0,71 раза).

⁴ – Образец был взят однократно через 8–16 ч после приема препарата.

⁵ – Так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин одновременно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат / Доза (мг)	Изменение AUC ¹	Изменение C _{max} ¹
80 мг 1 раз в сутки, в течение 15 дней	Антипирин 600 мг, однократно	↑ 0,03	↓ 0,11
80 мг 1 раз в сутки, в течение 14 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки, в течение 20 дней	↑ 0,15	↑ 0,2
40 мг 1 раз в сутки, в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы один раз в сутки, в течение 2 месяцев: - норэтиндрон 1 мг; - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 0,28 ↑ 0,19	↑ 0,23 ↑ 0,3
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	Не меняется	Не меняется
10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↓ 0,27	↓ 0,18
10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	Не меняется	Не меняется

¹ – Коэффициент изменения [(I-V)/V], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и V = фармакокинетические значения в норме.

Ацетилсалициловая кислота

Всасывание

После приема внутрь АСК быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). АСК частично метаболизируется во время абсорбции. Во время и после всасывания АСК превращается в главный метаболит – салициловую кислоту. Вследствие того, что таблетки покрыты кислотоустойчивой оболочкой, АСК высвобождается не в желудке, а в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Максимальная концентрация ацетилсалициловой кислоты в плазме крови ($C_{\max}$) достигается приблизительно через 2-7 ч после приема таблеток, таким образом, абсорбция АСК в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, замедлена по сравнению с обычными таблетками (без кишечнорастворимой оболочки). При одновременном приеме с пищей отмечается замедление всасывания АСК без влияния на степень всасывания. Более низкая скорость абсорбции таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, не влияет на экспозицию АСК в плазме крови и ее способность ингибировать агрегацию тромбоцитов при длительной терапии низкими дозами препарата. Тем не менее, чтобы обеспечить максимальную устойчивость таблеток в желудке, рекомендуется принимать препарат, запивая большим количеством жидкости (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

АСК и салициловая кислота в значительной степени связываются с белками плазмы крови и быстро распределяются в организме. Салициловая кислота проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Основным метаболитом АСК является салициловая кислота. Метаболизм салициловой кислоты осуществляется в печени с образованием салицируловой кислоты, фенольного глюкуронида салициловой кислоты, салицилглюкуронида и гентисуровой кислоты.

Выведение

Выведение салициловой кислоты является дозозависимым, поскольку ее метаболизм ограничен возможностями ферментативных систем организма. Период полувыведения составляет от 2-3 ч при применении АСК в низких дозах и до 15 ч при применении препарата в высоких дозах (обычные дозы ацетилсалициловой кислоты в качестве анальгезирующего средства). Салициловая кислота и ее метаболиты выводятся почками. Согласно фармакокинетическим данным отсутствуют клинически значимые отклонения кривой

«концентрация-доза» при приеме АСК в дозах от 100 мг до 500 мг.

Показания к применению

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации у взрослых пациентов с ИБС без нарушений липидного обмена ИЛИ с такими нарушениями липидного обмена, как:

- *первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии (тип IIa по классификации Фредриксона), или*
- *комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (тип IIb по классификации Фредриксона), в качестве дополнения к диете, когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны.*

Профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аорто-коронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) и снижение повышенного общего холестерина, холестерина-ЛПНП, ало-В и триглицеридов у взрослых пациентов с такими нарушениями липидного обмена, как:

- *первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии (тип IIa по классификации Фредриксона), или*
- *комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (тип IIb по классификации Фредриксона), в качестве дополнения к диете, когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны.*

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, аторвастатину или любому компоненту препарата, а также к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).
- Заболевания печени в активной стадии, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.
- Цирроз печени любой этиологии.
- Заболевания скелетных мышц.
- Бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; полное или

неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости АСК и других НПВП.

- Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в стадии обострения), включая обострения воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное кровотечение или иные формы кровотечений.
- Геморрагические диатезы (гемофилии, болезнь Виллебранда, телеангиоэктазии, гипопротромбинемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура).
- Дефицит витамина К.
- Одновременное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; одновременное применение с фузидовой кислотой.
- Применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).
- Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью

При подагре, гиперурикемии, так как АСК в низких дозах снижает экскрецию мочевой кислоты; следует иметь в виду, что АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных пациентов (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты).

При наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или желудочно-кишечных кровотечений.

При нарушении функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) и у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени.

При наличии факторов риска развития рабдомиолиза, одновременное применение с лекарственными препаратами, повышающими риск развития миопатии и рабдомиолиза.

При нарушении функции почек (КК более 30 мл/мин), а также при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной

сердечной недостаточности I-II функционального класса по классификации NYHA, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения, поскольку во всех перечисленных случаях АСК может повышать риск развития острой почечной недостаточности и нарушения функции почек.

При бронхиальной астме (не связанной с приемом НПВП), хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, лекарственной аллергии, в том числе к препаратам группы НПВП (анальгетики, противовоспалительные, противоревматические средства) в виде отдельных заболеваний у пациента.

При предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зуба), так как АСК может вызывать склонность к развитию кровотечений в течение нескольких дней после приема препарата.

При сочетанном применении со следующими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):

- с метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю;
- НПВП и производными салициловой кислоты в больших дозах в том числе с ибупрофеном;
- с дигоксином;
- с гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулином;
- с вальпроевой кислотой;
- с алкоголем (алкогольные напитки в частности и злоупотребление алкоголем);
- с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина;
- с антикоагулянтами, тромболитическими и антитромбоцитарными препаратами;
- с урикозурическими препаратами;
- с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретиками;
- с глюкокортикостероидами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Комбинированный препарат аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты противопоказан при беременности. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание

риска нежелательных явлений у грудных детей. Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко. При применении комбинированного препарата аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты кормление грудью следует немедленно прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. В связи с тем, что препарат Атокорд® А содержит ацетилсалициловую кислоту, капсулу следует принимать с большим количеством жидкости, если у пациента нет на это ограничений.

При назначении препарата Атокорд® А пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации:

- у взрослых пациентов с ИБС без нарушений липидного обмена

Рекомендованная доза препарата Атокорд® А – 1 капсула (10 мг + 75 мг) в сутки.

Не превышать максимальную суточную дозу у пациентов без нарушений липидного обмена (1 капсула препарата Атокорд® А в сутки).

- у взрослых пациентов с ИБС с такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии (тип IIa по классификации Фредриксона) или комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (тип IIb по классификации Фредриксона).

Начальная доза препарата Атокорд® А – 1 капсула (10 мг + 75 мг) в сутки.

Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 2-х капсул (по 10 мг + 75 мг) в сутки.

Не превышать максимальную суточную дозу у пациентов с нарушениями липидного обмена (2 капсулы препарата Атокорд® А в сутки).

Пациентам с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, в случае необходимости применения аторвастатина в дозе более 20 мг в сутки, следует прекратить прием препарата Атокорд® А (10 мг + 75 мг) и назначить монокомпонентные препараты аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты других производителей в индивидуально подобранных дозах.

Профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аорто-коронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) и снижение повышенного общего холестерина, холестерина-ЛПНП, ало-В и триглицеридов у взрослых пациентов с такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии (тип IIa по классификации Фредриксона) или комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (тип IIb по классификации Фредриксона).

Начальная доза препарата Аторкорд® А – 1 капсула (10 мг + 75 мг) в сутки.

Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 2-х капсул (по 10 мг + 75 мг) в сутки.

Не превышать максимальную суточную дозу у пациентов с нарушениями липидного обмена (2 капсулы препарата Аторкорд® А в сутки).

Пациентам с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, в случае необходимости применения аторвастатина в дозе более 20 мг в сутки, следует прекратить прием препарата Аторкорд® А (10 мг + 75 мг) и назначить монокомпонентные препараты аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты других производителей в индивидуально подобранных дозах.

Особые группы пациентов

Недостаточность функции печени

При нарушении функции печени класса А по шкале Чайлд-Пью, коррекция дозы не требуется, но рекомендуется контроль активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ).

Недостаточность функции почек

При КК выше 30 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется при сохранной функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром или комбинацией типранавир/ритонавир доза аторвастатина не должна превышать 10 мг в сутки.

При необходимости совместного применения с кларитромицином или комбинацией лопинавир/ритонавир доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата

Примите пропущенную капсулу сразу, как только вспомните об этом и далее продолжайте прием в обычном режиме. Во избежание удвоения дозы не принимайте пропущенную капсулу, если приближается время приема следующей дозы препарата.

Побочное действие

Побочные эффекты, ожидаемые на основании опыта применения аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты, представлены в соответствии с классификацией побочных эффектов Всемирной Организации Здравоохранения. Их частота определяется следующим образом: очень часто ($>1/10$ назначений) часто ($1/10 - 1/100$ назначений); нечасто ($1/100 - 1/1000$ назначений); редко ($1/1\,000 - 1/10\,000$ назначений); очень редко ($<1/10\,000$ назначений); частота неизвестна – определить частоту побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным.

	Аторвастатин	Ацетилсалициловая кислота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко: тромбоцитопения.	Нечасто: геморрагический синдром (носовое кровотечение, кровоточивость десен, геморрагическая сыпь); данные эффекты сохраняются на протяжении 4-8 дней с момента прекращения приема препарата и должны быть учтены при планировании последующих операций для пациентов. Редко: анемия, увеличение времени свертываемости крови, тромбоцитопения, гранулоцитоз.
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто: аллергические реакции. Очень редко: анафилактический шок.	Часто: аллергические реакции, анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок. Очень редко: бронхоспазм, отек Квинке; формирование на основе гаптенного механизма «аспириновой» триады (сочетание

	Аторвастатин	Ацетилсалициловая кислота
		бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и препаратов пиразолонового ряда).
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто: гипергликемия, гипогликемия. Нечасто: анорексия, увеличение массы тела.	
Нарушения психики	Нечасто: бессонница, «кошмарные» сновидения. Частота неизвестна: депрессия.	
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: головная боль. Нечасто: головокружение, амнезия, парестезия, гипестезия, дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений). Редко: периферическая нейропатия.	Нечасто: головная боль, головокружение. Редко: внутричерепное/внутричерепное кровоизлияние.
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто: снижение четкости зрения. Редко: нарушение зрительного восприятия.	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто: «шум» в ушах. Очень редко: потеря слуха.	Нечасто: «шум» в ушах. Частота неизвестна: снижение слуха, звон в ушах.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто: носовое кровотечение, боль в горле. Частота неизвестна: интерстициальные заболевания легких (в особенности при длительной терапии).	Нечасто: ринит, одышка. Очень редко: приступы астмы.

	Аторвастатин	Ацетилсалициловая кислота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: тошнота. Нечасто: изжога, запор или диарея, метеоризм, отрыжка, абдоминальные боли, дисфагия, рвота, панкреатит.	Часто: тошнота, изжога, рвота, боли в эпигастральной области. Редко: язва слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Очень редко: перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, диарея.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто: гепатит. Редко: холестаз. Очень редко: печеночная недостаточность.	Очень редко: преходящие нарушения функции печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, алопеция. Редко: буллезный дерматит, мультиформная эритема. Очень редко: ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).	Часто: кожная сыпь. Редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, узловая эритема, пурпура.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто: миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечный спазм, боль в спине, припухлость в области суставов. Нечасто: боль в шее, мышечная слабость. Редко: миозит, миопатия, рабдомиолиз, тендинопатия, иногда осложненная разрывом сухожилия. Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.	
Нарушения со стороны половых органов и	Редко: гинекомастия. Частота неизвестна: сексуальная	Часто: меноррагия.

	Аторвастатин	Ацетилсалициловая кислота
молочной железы	дисфункция.	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто: назофарингит. Нечасто: периферические отеки, боль в груди, астения, повышение температуры тела, повышенная утомляемость. Частота неизвестна: сахарный диабет.	Частота неизвестна: есть сообщения о случаях развития нарушения функции почек и острой почечной недостаточности.
Лабораторные и инструментальные данные	Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК). Нечасто: лейкоцитурия. Частота неизвестна (для статинов в целом): повышение концентрации гликозилированного гемоглобина.	

Передозировка

Симптомы

Аторвастатин

Не описано специфических проявлений.

Ацетилсалициловая кислота

Салицилатная интоксикация развивается при приеме АСК в дозе более 100 мг/кг/сутки на протяжении более 2 суток или однократного приема токсической дозы препарата и является результатом неправильного терапевтического применения при нарушении рекомендованного режима дозирования.

Симптомы передозировки от легкой до средней степени тяжести включают головокружение, шум в ушах, ухудшение слуха, повышенное потоотделение до профузного, тошноту, рвоту, головную боль, спутанность сознания, тахипноэ, гипервентиляцию, респираторный алкалоз.

Симптомы передозировки от средней до тяжелой степени включают следующие проявления: респираторный алкалоз с компенсаторным метаболическим ацидозом; гиперпирексия (крайне высокая температура тела); нарушения дыхания (гипервентиляция, некардиогенный отек легких, угнетение дыхания, асфиксия); нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

(нарушения ритма сердца, артериальная гипотензия, угнетение сердечной деятельности); нарушения водно-электролитного баланса (дегидратация, нарушение функции почек от олигурии вплоть до развития почечной недостаточности, характеризующиеся гипокалиемией, гипернатриемией, гипонатриемией); нарушение метаболизма глюкозы (гипергликемия, гипогликемия (особенно у детей), кетоацидоз); шум в ушах, глухота; желудочно-кишечные кровотечения; гематологические нарушения от ингибирования агрегации тромбоцитов до коагулопатии, удлинение протромбинового времени, гипопротромбинемия; неврологические нарушения, такие как токсическая энцефалопатия и угнетение функции ЦНС (сонливость, спутанность сознания, кома, судороги).

Лечение

Специфических антидотов для аторвастатина и АСК нет. Следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости, по тяжести состояния (возможно, в специализированном отделении неотложной терапии). При передозировке комбинации аторвастатина и АСК гемодиализ в целом неэффективен, но может ускорить выведение АСК.

Лечение передозировки АСК легкой степени тяжести

Желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Лечение передозировки АСК средней и тяжелой степени

Немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии - желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, гемодиализ, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований лекарственных взаимодействий комбинации аторвастатина и АСК с другими препаратами не проводилось.

Аторвастатин

Исследования *in vitro* показали, что метаболизм аторвастатина, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, происходит за счет изофермента CYP3A4 цитохрома P450, что указывает на возможность взаимодействия с другими препаратами – субстратами данного изофермента (иммуномодуляторы, многие противоаритмические средства, некоторые блокаторы «медленных» кальциевых каналов и некоторые производные бензодиазепина). При одновременном применении аторвастатина с этими препаратами следует учитывать

возможность изменения уровня любого из лекарственных препаратов в плазме крови. В клинических исследованиях применение аторвастатина сочетали с приемом гипогликемических препаратов, клинически значимых взаимодействий не наблюдалось. Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (включая макролиды и производные азола). Были представлены результаты исследований, подтверждающие повышение и понижение уровня фенитоина в плазме крови, но характер взаимодействий с аторвастатином неизвестен.

Аторвастатин и ингибиторы изофермента CYP3A4

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 – циклоспорин, телитромицин, klarитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и другие) значительно повышают концентрацию аторвастатина, поэтому следует избегать их совместного применения с аторвастатином, либо применять указанные средства в более низких стартовых и поддерживающих дозах в сочетании с регулярным наблюдением пациента.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови. Повышенный риск миопатии наблюдался при применении эритромицина в комбинации со статинами. Известно, что амиодарон и верапамил ингибируют изофермент CYP3A4, поэтому их комбинация с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина. Также следует рассмотреть применение более низких поддерживающих доз указанных средств в сочетании с регулярным наблюдением пациента.

Азитромицин (500 мг 1 раз в сутки) одновременно с приемом аторвастатина не оказывает влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови.

Комбинация типранапир/ритонавир 1000 мг/400 мг в сутки приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 9,4 раза; сочетание аторвастатина 20 мг/сут и телапревира 2250 мг/сут приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 7,9 раза. При необходимости совместного применения с циклоспорином доза аторвастатина также не должна превышать 10 мг/сут (см. «Способ применения и дозы»).

Прием грейпфрутового сока более 1,2 литра в сутки в течение 5 дней привел к повышению значения AUC аторвастатина в 2,5 раза, а значения AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА-

редуктазы – в 1,3 раза. Поэтому одновременный прием грейпфрутового сока в больших количествах и аторвастатина не рекомендуется.

Аторвастатин и индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (такими как эфавиренз, рифампицин или препараты Зверобоя продырявленного) может привести к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1), рекомендуется одномоментный прием аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Если совместного приема невозможно избежать, необходимо тщательно контролировать эффективность такой комбинации.

Аторвастатин и ингибиторы транспортных белков

Циклоспорин является также ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1 и может увеличивать биодоступность аторвастатина. Если совместного приема невозможно избежать, необходимо тщательно контролировать эффективность такой комбинации. Как уже отмечалось, при совместном приеме с циклоспорином (5,2 мг/кг/сут) доза аторвастатина не должна превышать 10 мг/сут.

При терапии фибратами (такими как гемфиброзил / производные фиброевой кислоты) иногда возникают нежелательные явления со стороны скелетно-мышечной системы, включая рабдомиолиз. Риск развития указанных явлений может повышаться при совместном приеме фибратов и аторвастатина (возможно ингибируется процесс глюкуронизации аторвастатина). При необходимости комбинированной терапии (особенно с гемфиброзилом) следует рассмотреть применение более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств в сочетании с регулярным наблюдением пациента.

При терапии эзетимибом также возможно возникновение нежелательных явлений со стороны скелетно-мышечной системы, включая рабдомиолиз. Рекомендовано регулярное наблюдение пациента при сочетании приема эзетимиба с терапией аторвастатином.

Одновременное применение аторвастатина и колестипола понижает концентрацию аторвастатина в плазме крови, однако гиполипидемическое действие указанного сочетания препаратов выше, чем их действие по отдельности.

Пациенты, получающие комбинированное лечение аторвастатином и фузидовой кислотой, нуждаются в наблюдении врача в связи с повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз. Необходимо временное прекращение приема аторвастатина. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. Исследование одновременного применения аторвастатина и циметидина не выявило значимого взаимодействия.

Одновременное применение аторвастатина и амлодипина в дозе 10 мг в стабильном состоянии не изменило фармакокинетику аторвастатина.

Одновременный прием внутрь суспензии антацида (магния гидроксид и алюминия гидроксид) снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень снижения содержания Хс-ЛПНП при этом не изменялась.

Влияние аторвастатина на совместно применяемые лекарственные препараты

Прием больших доз аторвастатина с феназоном не оказывает или оказывает незначительное влияние на фармакокинетику феназона у здоровых добровольцев.

При повторном приеме дигоксина и 10 мг аторвастатина концентрация дигоксина в плазме крови повышается.

Применение аторвастатина с пероральным контрацептивом, содержащим норэтистерон и этинилэстрадиол, приводит к повышению концентрации норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20%, соответственно. Это следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

При одновременном приеме варфарина с аторвастатином в первые дни терапии возможно снижение протромбинового времени, этот эффект исчезает к 15-му дню терапии. Пациенты, принимающие варфарин, должны находиться под тщательным наблюдением (контроль показателей свертывания крови) при добавлении аторвастатина к курсу лечения.

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении аторвастатина с колхицином, так как были описаны случаи развития миопатии.

В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с антигипертензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной терапии; признаков клинически значимого

нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

Ацетилсалициловая кислота

Противопоказанные комбинации

С метотрексатом (в дозе более 15 мг в неделю) – снижение почечного клиренса метотрексата и повышение гематотоксичности.

Не рекомендованные комбинации

С урикозурическими препаратами, в том числе пробенецидом.

Комбинации, которые следует использовать с осторожностью

С антикоагулянтами, такими как кумарин, гепарин, варфарин и фениндион, антитромбоцитарными препаратами (клопидогрел, дипиридамол) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (сертралин или пароксетин), тромболитиками – повышенный риск кровотечения.

С гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины) – повышение гипогликемических свойств производных сульфомочевины.

С дигоксином и препаратами лития – повышение их концентрации в плазме крови, требуется коррекция дозы при необходимости.

С диуретическими и антигипертензивными препаратами – снижение гипотензивного эффекта. При одновременном лечении АСК и иАПФ повышается риск острой почечной недостаточности.

С ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламид) – может привести к тяжелому ацидозу и повышению токсических эффектов со стороны ЦНС.

С системными глюкокортикостероидами – повышен риск язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечного кровотечения.

С метотрексатом (в дозе менее 15 мг в неделю) – снижение почечного клиренса метотрексата и повышение гематотоксичности.

С другими НПВП – повышен риск язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечного кровотечения вследствие синергизма эффектов. С ибупрофеном – возможно снижение антиагрегантных свойств АСК.

С циклоспорином, такролимусом – возможно повышение их нефротоксичности, необходим контроль функции почек.

С вальпроевой кислотой и ее солями – АСК уменьшает связывание вальпроата с альбумином

сыворотки и, таким образом, повышается свободная плазменная концентрация вальпроата.

С фенитоином – АСК уменьшает связывание фенитоина с альбумином сыворотки и, таким образом, повышается свободная плазменная концентрация фенитоина, однако, клинического значения это не имеет.

С этанолом – повышен риск желудочно-кишечного кровотечения.

С антацидами – снижение антиагрегантных свойств АСК.

АСК несовместима с солями железа, карбонатами и щелочными гидроксидами.

Особые указания

Перед стартом терапии препаратом, содержащим аторвастатин, пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестериновую диету и продолжать соблюдать ее на протяжении всего периода лечения.

Аторвастатин

Влияние на печень. Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения концентрации липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени. Функцию печени следует контролировать перед началом терапии, через 6 и 12 недель после начала приема комбинации аторвастатина с АСК, при увеличении дозы препарата и периодически, например, каждые 6 месяцев. Пациентам, у которых наблюдаются признаки или симптомы нарушения функции печени, следует провести дополнительное исследование функции печени. Пациенты, у которых отмечается повышение активности «печеночных» трансаминаз, должны находиться под врачебным контролем до снижения их активности. В случае стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы, рекомендуется рассмотреть возможность прекращения лечения.

Препараты, содержащие аторвастатин, следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют заболевание печени в анамнезе. Активное заболевание печени или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза служат противопоказаниями к применению препарата (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на скелетные мышцы. Аторвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать появление боли в мышцах, миозит и миопатию, которая в редких случаях может

прогрессировать с развитием рабдомиолиза – состояния, потенциально представляющего угрозу для жизни, характеризующегося значительным повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) – более чем в десять раз по сравнению с верхней границей нормы, миоглобинемией и миоглобинурией, что может привести к почечной недостаточности. Диагноз «миопатия» следует предполагать у всех пациентов, проходящих лечение статинами и проявляющих такие необъяснимые мышечные симптомы, как боль или болезненность, слабость в мышцах или мышечные судороги. В таких случаях следует определить активность КФК. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения и неконтролируемые судороги) терапию препаратами, содержащими аторвастатин следует временно прекратить или полностью отменить. Активность КФК не следует определять после интенсивной физической нагрузки. Если активность КФК значительно повышена в исходном состоянии, следует заново провести измерения в течение 5-7 дней.

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

Перед началом терапии. Как и другие статины, аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу. Активность КФК необходимо измерять перед началом лечения в следующих ситуациях:

- почечная недостаточность;
- гипофункция щитовидной железы;
- индивидуальные или наследственные врожденные мышечные нарушения;
- мышечная интоксикация статинами или фибратами в анамнезе;
- заболевания печени и/или потребление значительных количеств алкоголя в анамнезе;
- пожилой возраст (>70 лет), решение о необходимости проведения данных измерений следует принимать в соответствии с наличием других предрасположенностей к рабдомиолизу.

В таких случаях следует учитывать соотношение риска от проводимого лечения и возможного положительного эффекта, а также рекомендуется наблюдение в клинических условиях. Если активность КФК значительно повышена в исходном состоянии (более чем в 5 раз относительно верхнего предельно допустимого значения), лечение начинать не следует.

Во время терапии. В случае возникновения боли в мышцах, слабости или судорог, во время прохождения пациентом лечения статинами, необходимо определить у него активность КФК. Если данный уровень значительно повышен (более чем в 5 раз относительно верхнего предельно допустимого значения), лечение необходимо прекратить. Если мышечные симптомы приобретают тяжелую форму и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если активность КФК не превышает 5-кратного увеличения относительно верхнего предельно допустимого значения, лечение следует приостановить. В случае разрешения симптомов и возвращения активности КФК к норме, можно назначить повторный прием препарата, содержащего аторвастатин в минимальной дозировке и под тщательным наблюдением. Повышение активности КФК следует учитывать при оценке возможности инфаркта миокарда при дифференциальной диагностике боли в груди.

Совместное применение аторвастатина с другими лекарственными препаратами. Совместное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 и субстратами транспортных белков (такими как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, далавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторами протеаз ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и другими) может привести к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови и повысить риск развития миопатии. Этот риск может также увеличиваться при совместном применении аторвастатин-содержащих препаратов с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать миопатию, такими как гемфиброзил и другие фибраты, эзетимиб, а также с эритромицином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут). В некоторых редких случаях данные комбинации могут вызывать рабдомиолиз, сопровождающийся почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией, поэтому необходима оценка соотношения возможного риска и ожидаемой пользы комбинированного лечения. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК.

Пациенты, получающие комбинированное лечение аторвастатином и фузидовой кислотой, нуждаются в наблюдении врача в связи с повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз. Необходимо временное прекращение приема аторвастатина. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. Пациент

должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости или боли.

Интерстициальное заболевание легких. Сообщалось о единичных случаях развития интерстициального заболевания легких, в особенности при длительной терапии. Заболевание характеризуется одышкой, непродуктивным кашлем и ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, потеря веса и лихорадка). Если заподозрено развитие интерстициального заболевания легких, лечение препаратом, содержащим аторвастатин, нужно прекратить.

Ацетилсалициловая кислота

Применение АСК противопоказано детям в связи с риском возникновения синдрома Рейе.

АСК может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции повышенной чувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница).

Ингибирующее действие АСК на агрегацию тромбоцитов сохраняется в течение нескольких дней после приема. При необходимости абсолютного исключения кровоточивости в ходе планируемого оперативного вмешательства необходимо по возможности полностью отказаться от применения АСК в предоперационном периоде.

Применение АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения. Пациентов необходимо информировать о симптомах кровотечения из желудочно-кишечного тракта и необходимости обращения к врачу. При развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечного кровотечения лечение АСК прекращают. Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.

При тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы АСК может вызывать гемолиз и гемолитическую анемию. Факторами, которые могут повышать риск развития гемолиза, являются лихорадка, острые инфекции и высокие дозы препарата.

Сообщалось о случаях серьезных нежелательных явлений со стороны кожи и подкожных тканей, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием препарата.

АСК снижает выведение мочевой кислоты из организма, что может стать причиной острого приступа подагры у предрасположенных пациентов.

При одновременном приеме АСК с препаратами, влияющими на гемостаз (в том числе антикоагулянты (варфарин), тромболитические и антитромбоцитарные препараты, НПВП, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) повышен риск кровотечения.

При одновременном приеме с диуретиками из-за риска почечной недостаточности необходимо проводить гидратацию пациентов и контролировать функцию почек, особенно в начале лечения.

При одновременном лечении с метотрексатом рекомендуется контролировать картину периферической крови.

В состав препарата Аторкорд® А входит лактоза, поэтому пациенты с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о влиянии комбинации аторвастатина и АСК на способность управлять транспортным средством и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, отсутствуют. Учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы, 10 мг+75 мг.

По 30 капсул в банках из полиэтилена высокой плотности с винтовой горловиной, снабженных мембраной для контроля первого вскрытия, укупоренных пластиковыми навинчиваемыми крышками с прокладкой и предохранителем от открывания детьми и вложением двух пакетов с влагопоглотителем (силикагель). Каждая банка с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Адрес места производства

Formulation Unit-6, Vill. Khol, Nalagarh Road, Baddi, Distt. Solan (HP) 173205, India.

Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08

Директор Представительства



Е.Ю. Пышакова