РЕСТАТОР

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Рестатор.
Международное непатентованное название: Аторвастатин.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав: каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой содержит:
Активное вещество:
Аторвастатин 40 мг.
Вспомогательные вещества: порошок карбоната кальция, моногидрат лактозы, целлюлоза микрокристаллическая, натрий-кроскармеллозы, повидон, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (полисорбат 60), кремнезем коллоидный безводный, тальк, стеарат магния, опадрай белый.
Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы.
Код АТХ: C10AA05.
Фармакологическое действие:
Фармакодинамика:
Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, определяющего предельную скорость биосинтеза холестерина, ответственного за превращение 3-гидрокси-3-метил-глютарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник стеролов, включая холестерин. В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Из ЛПОНП образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются преимущественно посредством взаимодействия с высокоаффинными рецепторами ЛПНП.
Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина в печени, а также за счет увеличения количества «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, увеличивающего захват и катаболизм ЛПНП.
Аторвастатин снижает продукцию ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП.
Дозозависимо снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.
Исследования соотношения доза/эффект показали, что аторвастатин снижает уровень общего холестерина (на 30-46%), холестерина ЛПНП (на 41-61%), аполипопротеина В (на 34-50%) и триглицеридов (на 14-33%), одновременно вызывая, в той или иной степени, возрастание уровней холестерина ЛПВП и аполипопротеина А. Эти результаты оказались аналогичными у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.
В связи со снижением уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В уменьшается риск сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, уменьшается риск смерти. Исследования влияния аторвастатина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пока еще не завершены.
При использовании препарата у пожилых пациентов различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.
Фармакокинетика:
После приема внутрь аторвастатин быстро всасывается в кровь. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается в течение 1-2 часов, Cmax у женщин выше на 20%, площадь по кривой «концентрация-время» (AUC) - ниже на 10%; Cmax у больных алкогольным циррозом печени повышается в 16 раз, AUC - в 11 раз. Прием пищи несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение холестерина сходно с таковым при приеме аторвастатина без пищи. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет примерно 12 %, системная биодоступность, определяющая ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой желудочно-кишечного тракта и при «первом прохождении» через печень.
Средний объем распределения аторвастатина составляет примерно 381 л. Связь с белками плазмы крови -98 %.
Аторвастатин метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 цитохрома P450 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления). Invitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым у аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.
Аторвастатин выводится преимущественно с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции).
Период полувыведения - 14 часов. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется около 20-30 часов благодаря наличию активных метаболитов. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Не выводится в ходе гемодиализа.
Аторвастатин - гиполипемик, который действует через ингибирование энзима HMG-CoAредуктаза. Ингибицией этого энзима, делается невозможным синтез мевалонской кислоты и холестерола в печени. Этим способом, аторвастатин участвует в регулировании уровня липидов в крови.
Показания к применению:
- пациентам с первичной гиперхолестеринемией, гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIa и IIb по Фредриксону) в сочетании с диетой для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов и повышения уровня холестерина ЛПВП;
- больным с повышенными сывороточными уровнями триглицеридов (тип IV по Фредриксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредриксону), у которых диетотерапия не дает адекватного эффекта;
- больным с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, когда диетотерапия и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными.

Противопоказания:
- активные заболевания печени или повышение активности печеночных ферментов неясного генеза (более чем в 3 раза выше ВГН);
- печеночная недостаточность (классы А и В по классификации Чайлду-Пью);
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* следует применять препарат у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при заболеваниях печени в анамнезе, тяжелых нарушениях электролитного баланса, эндокринных и метаболических нарушениях, артериальной гипотензии, тяжелой острой инфекции (сепсис), неконтролируемой эпилепсии, обширных хирургических вмешательствах, травмах, заболеваниях скелетных мышц.
Беременность и период лактации:
Рестатор противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.
Неизвестно, выводится ли Рестатор с грудным молоком. Учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.
Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны использовать адекватные средства контрацепции. Рестатор можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая, и пациентка информирована о возможном риске лечения для плода.
Способ применения и дозы:
Препарат можно принимать в любое время дня один раз в сутки независимо от приема пищи. Дозы следует подбирать индивидуально с учетом исходного уровня холестерина ЛПНП, цели терапии и реакции пациента на лечение. В начале и/или во время повышения дозы Рестатора необходимо каждые 2-4 недели контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корригировать дозу. Осуществлять коррекцию дозы следует с интервалами не менее 4 недель. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.
Для пациентов с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) и других пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, рекомендуется постановка следующих целей коррекции уровней липидов: холестерин ЛПНП менее 3,0 ммоль/л (или менее 115 мг/дл) и общий холестерин менее 5,0 ммоль/л (или менее 190 мг/дл).
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. Осуществляя индивидуальную коррекцию дозы каждые 4 недели, следует довести ее до 40 мг/день. После этого можно увеличивать дозу до Максимального уровня, равного 80 мг/день, или применять комбинированное назначение 40 мг Рестатора и секвестранта желчных кислот.
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Назначают в дозе 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с почечной недостаточностью. Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения липидов при его применении; в связи с этим, какой-либо коррекции дозы у пациентов с заболеванием почек не требуется.
У пациентов с печеночной недостаточностью. При печеночной недостаточности может потребоваться снижение дозы или отмена препарата.
Педиатрическое применение. Опыты применения препарат у детей ограничены и недостаточны.
Пропущенная доза. Нельзя применять двойную дозу с целью возместить пропущенную дозу лекарственного средства. В таком случае нужно продолжить тоже самое дозирование лекарства и следующую дозу применить в назначенное время.

Побочные действия:
Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: ≥1% **-** бессонница, головная боль, астенический синдром; менее 1% - недомогание, головокружение, амнезия, парестезия, периферическая невропатия, гипестезия.
Со стороны пищеварительной системы: ≥ 1% **-** тошнота, диарея, абдоминальная боль, диспепсия, метеоризм, запор (обычно данные явления ослабевают по мере продолжения лечения); < 1% - рвота, анорексия, гепатит, панкреатит, холестатитческая желтуха.
Со стороны костно-мышечной системы: ≥ 1% и более – миалгия; < 1% - боль в спине, судороги мышц, миозит, миопатия, артралгия, рабдомиолиз.
Аллергические реакции: < 1% - крапивница, кожный зуд, сыпь, анафилаксия, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), синдром Лайелла, ангионевротический отек.
Со стороны органов кроветворения: < 1% - тромбоцитопения.
Со стороны обмена веществ: < 1% - гипо- или гипергликемия, повышение активности сывороточной КФК, периферические отеки, увеличение массы тела.
Прочие: импотенция, боль в груди, вторичная почечная недостаточность, алопеция, шум в ушах, утомление.
Передозировка:
Специфического антидота нет. В случае передозировки должна осуществляться необходимая симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК в сыворотке крови. Гемодиализ неэффективен**.**
Взаимодействие с другими лекарственными средствами:
Риск миопатии при лечении ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивается при их использовании в сочетании с циклоспорином, фибратами, макролидными антибиотиками (включая эритромицин), азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой.
В некоторых редких случаях данные сочетания вызывают рабдомиолиз, сопровождающийся почечной недостаточностью в связи с миоглобинурией. В связи с этим, необходима тщательная оценка соотношения рисков и пользы комбинированного лечения.
Ингибиторы изофермента цитохрома P450 CYP3A4.

Метаболизм аторвастатина осуществляется при участии изофермента цитохрома P450 CYP3A4. При использовании аторвастатина в сочетании с ингибиторами изофермента цитохрома P450 CYP 3A4 (например, циклоспорином, макролидными антибиотиками, например, эритромицином и кларитромицином, нефазодоном, азольными противогрибковыми препаратами, например, итраконазолом, и ингибиторами ВИЧ-протеазы) могут возникать лекарственные взаимодействия. При комбинированном использовании препаратов могут отмечаться повышенные концентрации аторвастатина в плазме. В связи с этим, следует проявлять особую осторожность при использовании аторвастатина в сочетании с вышеупомянутыми препаратами.
Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в том числе циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных горомонов (следует соблюдать осторожность).
Ингибиторы Р-гликопротеина.
Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами для Р-гликопротеина. Ингибиторы Р-гликопротеина (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина.
Эритромицин, кларитромицин.
При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза/сут.) или кларитромицина (500 мг 2 раза/сут.), которые ингибируют цитохром P450 3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.
При одновременном применении аторвастатина/10 мг раз/сут.) и азитромицина (500мг 1 раз/сут.) концентрация аторвастатина в плазме крови не менялась.
Итраконазол.
При комбинированном применении аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг один раз в день было выявлено увеличение AUC до уровня, превысившего норму в три раза.
Ингибиторы протеазы.
Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы цитохрома P450 3A4, сопровождалось увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.
Грейпфрутовый сок.
Грейпфрутовый сок содержит не менее одного ингредиента, являющегося ингибитором CYP3A4, и может вызывать увеличение концентрации в плазме тех препаратов, которые метаболизируются CYP3A4. Суточное потребление 240 мл грейпфрутового сока увеличивало AUC аторвастатина на 37 % и уменьшало AUC активного ортогидрокси-метаболита на 20,4 %. Потребление большого количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) увеличивало AUC аторвастатина в 2,5 раза, а AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатина + его метаболитов) - в 1,3 раза. В связи с этим, потребление в большом количестве грейпфрутового сока в период лечения аторвастатином не рекомендуется.
Индукторы цитохрома P450.
Воздействие лекарственных средств, индуцирующих изофермент цитохрома P450 CYP 3A4. (например, рифампицина и феназона), на аторвастатин неизвестно. Взаимодействия с аторвастатином и другими субстратами этого изофермента неизвестны; однако, возможность этих взаимодействий следует учитывать при использовании препаратов с низким терапевтическим индексом - в частности, антиаритмических средств III класса, например, амиодарона.
Гемфиброзил/Фибраты.
Риск миопатии, вызываемой аторвастатином, может возрастать при сопутствующем применении фибратов. Исследования invitro свидетельствуют о том, что гемфиброзил может также взаимодействовать с аторвастатином посредством ингибирования его глюкуронирования, что может вызывать повышение концентраций аторвастатина в плазме.
Дигоксин.
При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако, при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут. концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Больных, получающих дигоксин в сочетании с аторвастатином, следует наблюдать.
Пероральные контрацептивы.
Прием аторвастатина в сочетании с пероральным контрацептивом, содержащим норэтистерон и этинилэстрадиол, вызывало повышение концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме. Эти повышения концентраций следует учитывать при выборе доз пероральных контрацептивов. При одновременном применении аторвастатина и контрацептива для приема внутрь, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20% соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, получающей аторвастатин.
Колестипол.
При введении колестипола в сочетании с аторвастатином было отмечено снижение концентрации аторвастатина в плазме крови примерно на 25%. Однако, при комбинированном применении аторвастатина и колестипола воздействие на липиды было более выраженным, чем при использовании каждого из этих препаратов в отдельности.
Антациды.
При одновременном приеме внутрь аторвастатина и суспензии, содержащей магния и алюминия гидрокисид, концентрация аторвастатина в плазме снижалась примерно на 35 %; однако, степень снижения уровня ЛПНП при этом не менялась.
Варфарин.
При приеме аторвастатина в сочетании с варфарином отмечалось небольшое уменьшение протромбинового времени в первые дни приема аторвастатина; однако, в ближайшие 15 дней показатель протромбинового времени возвращался к норме. Тем не менее, в случае совместного применения аторвастатина и варфарина, пациентов следует тщательно наблюдать.
Феназон.
При одновременном применении аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими средствами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома не ожидается.
Циметидин.
Исследование комбинированного введения циметидина и аторвастатина не выявило значимого взаимодействия между данными препаратами.
Амлодипин.
При сочетанном введении 80 мг аторвастатина и 10 мг амлодипина изменений фармакокинетических параметров аторвастатина в равновесном состоянии выявлено не было.
Прочие.
Не отмечено клинически значимого нежелательного взаимодействия аторвастатина и антигипертензивных средств. Исследования взаимодействия со всеми специфическими препаратами не проводились.
Аторвастатин не, оказывал клинически значимого влияния на концентрацию терфенадина в плазме крови, который метаболизируется главным образом цитохромом P450 3A4; в связи с этим представляется мало вероятным, что аторвастатин способен существенно повлиять на фармакокинетические параметры других субстратов цитохрома P450 3A4.

Особые указания:

Перед началом терапии Рестатором пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестестериновую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения уровня липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей, отражающих функцию печени. Функцию печени следует контролировать перед началом терапии, через 6 недель, 12 недель после начала приема аторвастатина и после каждого повышения дозы, а также периодически, например, каждые 6 мес. Повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови может наблюдаться в течение терапии аторвастатином. Пациенты, у которых отмечается повышение уровня ферментов, должны находиться под контролем до возвращения уровня ферментов в норму. В случае стойкого повышения значений АЛТ или АСТ до уровня, превышающего более чем в 3 раза ВГН, рекомендуется снизить дозу Рестатора или прекратить лечение.

Рестатор следует применять с осторожностью у больных, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих заболевание печени. Активное заболевание печени или стойкое повышение активности аминотрансфераз неясного генеза служат противопоказаниям к назначению Рестатора.

Лечение аторвастатином, как и другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать миопатию. Диагноз миопатии (боль и слабость в мышцах в сочетании с повышением КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) следует обсуждать у пациентов с распространенными миалгиями или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно сообщить врачу о появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Терапию аторвастатином следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии. Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышался при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, никотиновой кислоты или азольных противогрибковых средств. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных средств. Аторвастатин биотрансформируется под действием CYP3A4.

Назначая аторвастатин в комбинации с фибратами, эритромицином, иммуносупрессивными средствами, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в гиполипидемических дозах, следует тщательно оценить риск и ожидаемую пользу лечения и регулярно наблюдать больных с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в периоды повышения дозы любого препарата. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии.

При применении аторвастатина, как и других средств этого класса, описаны случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией.

Терапию аторвастатином следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, серьезная операция, травма, тяжелые обменные, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги).

Перед началом терапии препаратом Рестатор необходимо попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии путем адекватной диетотерапии, повышения физической активности, снижения массы тела у больных с ожирением и лечения других состояний.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

О неблагоприятном влиянии аторвастатина на способность управлять автомобилем и работу с механизмами не сообщалось.

Форма выпуска:
10 таблеток 40 мг покрытых пленочной оболочкой в ячейковой упаковке. 3 ячейковых упаковок, вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Условия хранения:
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности:
Указано на упаковке. Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска:
По рецепту врача.

Произведено для:
Vegapharm LLP
Лондон, Великобритания
Производитель:
РЕПЛЕК ФАРМ Лтд. Скопье
Республика Македония

Vegapharm