

АТОРИС® (ATORIS)

ATORVASTATIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые; на изломе – белая масса с шероховатой поверхностью.

1 таб.

аторвастатин кальция..... 10.36 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина 10 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 5.8 мг, натрия лаурилсульфат – 2.9 мг, кальция карбонат – 31.84 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29 мг, лактозы моногидрат – 57.125 мг, кроскармеллоза натрия – 7.25 мг, магния стеарат – 725 мкг.

Состав оболочки: Опадрай II НР 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3000, тальк) – 4.35 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые; на изломе – белая масса с шероховатой поверхностью.

1 таб.

аторвастатин кальция..... 20.72 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина 20 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 11.6 мг, натрия лаурилсульфат – 5.8 мг, кальция карбонат – 63.68 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 58 мг, лактозы моногидрат – 114.25 мг, кроскармеллоза натрия – 14.5 мг, магния стеарат – 1.45 мг.

Состав оболочки: Опадрай II НР 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3000, тальк) – 8.7 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые.

1 таб.

аторвастатин кальция..... 31.08 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина 30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 175.24 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52.5 мг, гипролоза – 6 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг, кросповидон тип А – 15 мг, повидон 80 – 0.68 мг, натрия гидроксид – 1.5 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай II НР 85F28751 белый – 9 мг (поливиниловый спирт – 3.6 мг, титана диоксид (E171) – 2.25 мг, макрогол 3000 – 1.82 мг, тальк – 1.33 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые.

1 таб.

аторвастатин кальция..... 41.44 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина 40 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 23.2 мг, натрия лаурилсульфат – 11.6 мг, кальция карбонат – 127.36 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 116 мг, лактозы моногидрат – 199.5 мг, кроскармеллоза натрия – 29 мг, кросповидон – 29 мг, магния стеарат – 2.9 мг.

Состав оболочки: Опадрай Y-1-7000 белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400) – 17.4 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Номер и дата регистрации:

П N015398/01 от 05.03.09

П N015398/01 от 05.03.09

ЛП-001644 от 12.04.12

ЛСР-002153/07 от 13.08.07

Код АТХ: C10AA05

Клинико-фармакологическая группа:

Гиполипидемический препарат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат из группы статинов.

Основным механизмом действия аторвастатина является ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Это превращение является одним из ранних

этапов в цепи синтеза холестерина (Хс) в организме. Подавление синтеза Хс приводит к повышенной реактивности рецепторов ЛПНП в печени и внепеченочных тканях. Эти рецепторы связывают частицы ЛПНП и удаляют их из плазмы крови, что приводит к снижению уровня Хс-ЛПНП в крови.

Антиатеросклеротический эффект препарата проявляется воздействием аторвастатина на стенки сосудов и компоненты крови. Аторвастатин подавляет синтез изопреноидов, являющихся факторами роста внутренней оболочки сосудов. Под действием аторвастатина улучшается эндотелий-зависимое расширение кровеносных сосудов, снижается содержание Хс-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов, происходит повышение содержания Хс-ЛПВП и аполипопротеина А.

Аторвастатин снижает вязкость плазмы крови и активность некоторых факторов свертывания и агрегации тромбоцитов. Благодаря этому он улучшает гемодинамику и нормализует состояние свертывающей системы. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы также оказывают действие на метаболизм макрофагов, блокируют их активацию и предупреждают разрыв атеросклеротической бляшки.

Как правило, терапевтический эффект аторвастатина развивается после двух недель применения препарата Аторис®, а максимальный эффект достигается через 4 недели.

Достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. смерть от инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда – на 26%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция аторвастатина высокая, примерно 80% всасывается из ЖКТ. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Время достижения C_{max} составляет, в среднем, 1-2 ч.

Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи.

Биодоступность аторвастатина низкая (12%), системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при "первом прохождении" через печень.

Распределение

Средний V_d – 381 л, связывание с белками плазмы – более 98%. Аторвастатин не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изофермента 3А4 цитохрома Р450 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления), которые обуславливают примерно 70% ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, на протяжении 20-30 ч.

Выведение

$T_{1/2}$ – 14 ч. Выводится в основном с желчью (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции, не выводится в ходе гемодиализа). Около 46% выводится с калом, менее 2% – с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Различия фармакокинетики у пациентов по возрасту и полу незначительные и не требуют коррекции дозы.

У женщин C_{max} выше на 20%, АUC – ниже на 10%.

Исследования фармакокинетики у детей не проводились.

C_{max} и АUC препарата у пожилых пациентов (старше 65 лет) на 40% и 30%, соответственно выше таковых у взрослых пациентов молодого возраста (клинического значения не имеет).

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Концентрация препарата значительно повышается (C_{max} примерно в 16 раз, АUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

ПОКАЗАНИЯ

Гиперлипидемия:

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (II тип по Фредриксону);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредриксону);
- дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредриксону) (в качестве дополнения к диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредриксону), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;

– вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

До начала применения препарата Аторис® пациент должен быть переведен на диету, обеспечивающую снижение концентрации липидов в крови, которую необходимо соблюдать в течение терапии препаратом. Перед началом терапии следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания.

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы 10 мг. Доза препарата варьирует от 10 мг до 80 мг 1 раз/сут и подбирается с учетом исходной концентрации Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального терапевтического эффекта.

Аторис® можно принимать однократно в любое время дня, но в одно и то же время каждый день. Терапевтический эффект отмечается после 2 недель лечения, а максимальный эффект развивается через 4 недели. Поэтому дозу не следует изменять раньше, чем через 4 недели после начала применения препарата в предыдущей дозе.

В начале терапии и/или во время увеличения дозы необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу.

Первичная (гетерозиготная наследственная и полигенная) гиперхолестеринемия (тип IIa) и смешанная гиперлипидемия (тип IIb)

Лечение начинается с рекомендуемой начальной дозы, которую увеличивают после 4 недель в зависимости от реакции пациента. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии.

Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. У большинства пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией оптимальный эффект наблюдается при применении препарата в суточной дозе 80 мг (однократно). Аторис® применяется в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или как основное лечение, если терапия с помощью других методов невозможна.

У пациентов пожилого возраста дозы препарата Аторис® изменять не следует.

У пациентов с заболеваниями почек дозы препарата Аторис® изменять не следует. Нарушение функции почек не оказывает влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации Хс-ЛПНП при применении аторвастатина, поэтому изменение дозы препарата не требуется.

У пациентов с нарушениями функции печени необходима осторожность (в связи с замедлением выведения препарата из организма). В подобной ситуации следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели (регулярный контроль активности АСТ и АЛТ) и при выявлении значительных патологических изменений доза препарата Аторис® должна быть уменьшена или лечение должно быть прекращено.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости одновременного применения с циклоспорином суточная доза препарата Аторис® не должна превышать 10 мг.

Рекомендации для определения цели лечения

А. Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину NCEP, США

Категория риска	Целевая концентрация Хс-ЛПНП (мг/дл)	Концентрация Хс-ЛПНП, при которой рекомендуется изменение образа жизни (мг/дл)	Концентрация Хс-ЛПНП, при которой рекомендуется фармакотерапия (мг/дл)
ИБС или риск развития ИБС (10-летний риск >20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129 возможна фармакотерапия)*
более 2 факторов риска (10-летний риск ≤20%)	< 130	≥ 130	10-летний риск 10-20%: ≥ 130
			10-летний риск < 10%: ≥ 160
0-1 фактор риска**	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: назначают препарат, снижающий концентрацию Хс-ЛПНП)

* Некоторые эксперты рекомендуют применение гиполипидемических средств, снижающих концентрацию Хс-ЛПНП, если изменение образа жизни не приводит к уменьшению его концентрации до < 100 мг/дл. Другие отдают предпочтение препаратам, которые оказывают преимущественное влияние на ТГ и Хс-ЛПВП, такие как никотиновая кислота и фибраты. Врач может также отложить фармакотерапию в этой подгруппе.

** При отсутствии факторов риска или наличии только 1 фактора риска практически у всех пациентов 10-летний риск < 10%, поэтому его оценка не требуется.

Если достигнута целевая концентрация Хс-ЛПНП, а концентрация триглицеридов ≥ 200 мг/дл, то вторичная цель терапии – снижение концентрации холестерина (исключая Хс-ЛПВП) до концентрации на 30 мг/дл выше целевой в каждой категории риска.

Б. Рекомендации Европейского общества атеросклероза

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение концентрации Хс-ЛПНП < 3 ммоль/л (или <115 мг/дл) и общего Хс < 5 ммоль/л (или <190 мг/дл).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница, головокружение, парестезии, астенический синдром; нечасто – периферическая невропатия, амнезия, гипестезия, кошмарные сновидения.

Со стороны органов чувств: нечасто – шум в ушах; редко – назофарингит, носовое кровотечение;

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, вазодилатация, мигрень, постуральная гипотензия, повышение АД, флебит, аритмия.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: часто – боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, диспепсия, тошнота, диарея, метеоризм (вздутие живота), боль в животе; нечасто – анорексия, нарушение вкусового восприятия, рвота, панкреатит; редко – гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгии, артралгии, боль в спине, припухлость суставов; нечасто – миопатия, судороги мышц; редко – миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилий).

Со стороны мочеполовой системы: нечасто – импотенция, вторичная почечная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: часто – кожная сыпь, зуд; нечасто – крапивница; очень редко – ангионевротический отек, алопеция, буллезная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Аллергические реакции: часто – аллергические реакции; очень редко – анафилаксия.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – повышение сывороточной активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), повышение активности сывороточной КФК; очень редко – гипергликемия, гипогликемия.

Прочие: часто – периферические отеки; нечасто – недомогание, повышенная утомляемость, лихорадка, увеличение массы тела.

Причинно-следственная связь некоторых нежелательных эффектов с применением препарата Аторис®, которые расценивают как "очень редкие", не установлена.

При появлении тяжелых нежелательных эффектов применение препарата Аторис® следует прекратить.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- заболевания печени в активной стадии (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);
- печеночная недостаточность;
- цирроз печени различной этиологии;
- повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза (>3 раз по сравнению с ВГН);
- заболевания скелетных мышц;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлена);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С осторожностью следует назначать препарат при алкоголизме, заболеваниях печени в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Аторис® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Результаты экспериментальных исследований на животных свидетельствуют о том, что риск для плода может превышать любую возможную пользу для матери.

У **женщин репродуктивного возраста**, не использующих надежные методы контрацепции, применение препарата Аторис® не рекомендуется. При планировании беременности, необходимо прекратить применение препарата Аторис®, по крайней мере, за 1 месяц до запланированной беременности.

Сведений о выделении аторвастатина с грудным молоком нет. Однако у некоторых видов животных сходна концентрация аторвастатина в крови и грудном молоке.

При необходимости применения препарата Аторис® в период лактации, во избежание риска развития нежелательных явлений у грудных детей, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии препаратом Аторис® пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.

Необходимо контролировать функцию печени. При применении препарата Аторис® может отмечаться повышение активности печеночных трансаминаз. Это повышение, как правило, небольшое и не имеет клинического значения.

Однако необходимо регулярно контролировать показатели функции печени перед началом лечения, через 6 недель

и 12 недель после начала применения препарата и после увеличения дозы. Лечение должно быть прекращено при повышении показателей АСТ и АЛТ более чем в 3 раза относительно ВГН.

Повышение сывороточных уровней аминотрансфераз зависит от дозы препарата и обратимо у всех пациентов.

Возможно, превышение ВГН уровня КФК примерно в 10 раз.

Препарат Аторис® следует применять осторожно пациентам, злоупотребляющим алкоголем и пациентам с заболеванием печени.

На фоне применения препарата Аторис® возможна миалгия.

Диагноз миопатии (боль в мышцах или мышечная слабость в сочетании с повышением активности КФК) вероятен у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. При применении препарата Аторис®, как и при применении других статинов, редко, но возможно развитие рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией.

Риск этого осложнения возрастает при одновременном применении с препаратом Аторис® следующих лекарственных препаратов: фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), циклоспорина (суточная доза препарата Аторис® не должна превышать 10 мг), нефазодона, некоторых антибиотиков, противогрибковых средств из группы азолов, ингибиторов ВИЧ-протеаз.

При появлении симптомов миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности рекомендуется определить сывороточную активность КФК. Если активность КФК превышает ВГН более чем в 10 раз, лечение следует прекратить. При дифференциальном диагнозе болей за грудиной, следует учитывать возможность увеличения сывороточной активности КФК при применении препарата Аторис®.

Необходимо регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из вышеперечисленных средств.

Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах. Особенно, если эти симптомы сопровождаются недомоганием и лихорадкой. Препарат Аторис® содержит лактозу, в связи с чем его применение пациентами с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.

В случае передозировки необходимы следующие общие мероприятия: мониторинг и поддержание жизненных функций организма, а также предупреждение дальнейшего всасывания препарата (промывание желудка, прием активированного угля или слабительных средств).

При развитии миопатии с последующим рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью (редкий, но тяжелый побочный эффект) препарат необходимо немедленно отменить и начать инфузию диуретика и бикарбоната натрия. При необходимости следует провести гемодиализ.

Рабдомиолиз может приводить к гиперкалиемии, для устранения которой требуется в/в введение раствора кальция хлорида или раствора кальция глюконата, инфузия 5% раствором декстрозы (глюкозы) с инсулином, использование калийобменных смол или, в тяжелых случаях, проведение гемодиализа.

Поскольку аторвастатин в значительной степени связан с белками плазмы крови, гемодиализ является относительно малоэффективным способом удаления этого вещества из организма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении аторвастатина с *циклоспорином, антибиотиками (эритромицин, кларитромицин, хинупристин/дальфопристин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, ритонавир), противогрибковыми препаратами из группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол), с нефазодоном*, возможно увеличение концентрации аторвастатина в плазме, что повышает риск развития миопатии с рабдомиолизом и острой почечной недостаточности. Так, при одновременном применении с *эритромицином* C_{\max} аторвастатина увеличивается на 40%. Все эти препараты ингибируют изофермент цитохрома CYP3A4, который принимает участие в метаболизме аторвастатина в печени.

Сходное взаимодействие возможно при одновременном применении аторвастатина с *фибратами и никотиновой кислотой* в гиполипидемических дозах (более 1 г/сут).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с *дилтиаземом* в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Одновременное применение аторвастатина с *фенитоином, рифампицином*, которые являются индукторами изофермента 3A4 цитохрома P450, может приводить к уменьшению эффективности аторвастатина. Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом 3A4 цитохрома P450, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Ингибиторы транспортного белка OAT31B1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина.

При совместном применении *антациды* (суспензия гидроксидов магния и алюминия) снижают концентрацию аторвастатина в плазме крови.

При одновременном применении аторвастатина с *колестиполом* концентрация аторвастатина в плазме снижается на 25%, но терапевтический эффект комбинации выше, чем эффект одного аторвастатина.

Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. с *циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном*), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

У пациентов, одновременно получающих аторвастатин в дозе 80 мг и *дигоксин*, содержание дигоксина в плазме возрастает примерно на 20%, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением.

При одновременном применении с *пероральными контрацептивами* (комбинация *норэтистерона и этинилэстрадиола*) возможно увеличение всасывания контрацептивов и повышение их концентраций в плазме крови. Поэтому необходимо контролировать выбор контрацептивов у женщин, получающих аторвастатин.

Одновременный прием аторвастатина с *варфарином* может усиливать в первые дни действие варфарина на показатели свертывания крови (уменьшение протромбинового времени). Этот эффект исчезает через 15 дней одновременного приема указанных препаратов.

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

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику *феназона*.

Одновременное применение аторвастатина с *ингибиторами протеаз* сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и *амлодипина* в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина не изменяется.

Отмечены случаи развития рабдомиолиза у пациентов, применяющих аторвастатин и фузидовую кислоту.

При одновременном применении аторвастатина с антигипертензивными средствами признаков клинически значимых изменений взаимодействия не отмечается.

Употребление *сока грейпфрута* при лечении Аторисом может приводить к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. В связи с этим пациенты, принимающие Аторис®, должны избегать употребления грейпфрутового сока более 1.2 л в день.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО

123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13

стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6

Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91