

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АТОРВАСТАТИН

Регистрационный номер: ЛСР-007014/08

Торговое наименование: Аторвастатин

Международное непатентованное наименование: аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 10 мг:

действующее вещество: аторвастатин кальция 10,85 мг,
в пересчете на аторвастатин 10,00 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 27,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 3,00 мг, крахмал картофельный 1,24 мг, магния стеарат 0,65 мг, повидон К-30 2,26 мг, целлюлоза микрокристаллическая 45,00 мг; *пленочная оболочка:* Оболочка (может использоваться готовая смесь Опалдрай белый или готовая смесь Вивакоат) 3,0000 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 1,0125 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,0125 мг, тальк 0,6000 мг, титана диоксид 0,3750 мг.

Дозировка 20 мг:

действующее вещество: аторвастатин кальция 21,70 мг,
в пересчете на аторвастатин 20,00 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 54,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 6,00 мг, крахмал картофельный 2,48 мг, магния стеарат 1,30 мг, повидон К-30 4,52 мг, целлюлоза микрокристаллическая 90,00 мг; *пленочная оболочка:* Оболочка (может использоваться готовая смесь Опалдрай белый или готовая смесь Вивакоат) 6,0000 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2,0250 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 2,0250 мг, тальк 1,2000 мг, титана диоксид 0,7500 мг.

Дозировка 40 мг:

действующее вещество: аторвастатин кальция 43,40 мг,
в пересчете на аторвастатин 40,00 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 108,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 12,00 мг, крахмал картофельный 4,96 мг, магния стеарат 2,60 мг, повидон К-30 9,04 мг, целлюлоза микрокристаллическая 180,00 мг;

пленочная оболочка: Оболочка (может использоваться готовая смесь Опалдрай белый или готовая смесь Вивакоат) 12,0000 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 4,0500 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 4,0500 мг, тальк 2,4000 мг, титана диоксид 1,5000 мг.

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство -

ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: С10АА05

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 концентрацию в плазме крови общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Аторвастатин снижает концентрацию ХС и ХС-ЛПНП 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 концентрацию ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин в дозах от 10 мг до 80 мг снижает концентрацию ХС на 30-46 %, ХС-ЛПНП - на 41-61 %, апо-В - на 34-50 % и ТГ - на 14-33 %. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛППП).

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП при лечении аторвастатином (10 - 80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1-8,7 % и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29-44 % и 37-55 %, соответственно. Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16 % после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26 %.

У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет). Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторвастатина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (ТС_{max}) в плазме крови составляет 1-2 часа. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (С_{max}) на 20 % выше, а площадь под 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 С_{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 (С_{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, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов β-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные 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 СУР3А4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента СУР3А4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом СУР3А4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента СУР3А4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-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 часов благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Дети

В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией холестерина-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 мг или 10 мг или таблеток, покрытых оболочкой в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки, соответственно. Единственной 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.

Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследования 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 (С_{max} примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»). Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1В1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1В1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1В1 (SLCO1В1.c.521СС) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (c.521ТТ). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

Показания к применению

-Гиперхолестеринемия:

-в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, апо-В и триглицеридов в плазме крови у взрослых пациентов, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготная) или комбинированную (смешанная) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;

-для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП в плазме крови у взрослых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недостаточны.

-Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

-профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска;

-вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

Противопоказания

-Повышенная чувствительность к компонентам препарата;

-Заболевания печени в активной стадии (в т. ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);

-Цирроз печени любой этиологии;

-Повышение активности «печеночных» ферментов неясного генеза (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);

-Женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции;

-Одновременное применение с фузидовой кислотой;

-Беременность;

-Период грудного вскармливания;

-Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано в возрасте до 10 лет).

С осторожностью

Алкоголизм, заболевания печени в анамнезе.

У пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза (нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе, уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах, пациенты пожилого возраста (старше 70 лет), ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (например, взаимодействия с другими лекарственными средствами).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Аторвастатин противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях развития плода после воздействия ГМГ-КоА-редуктазы. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что риск для плода может превышать любую возможную пользу для матери.

Лечение матерей аторвастатином может уменьшить образование мевалоната в клетках печени плода, который является предшественником холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращение применения гиполипидемических лекарственных средств во время беременности должно оказывать незначительное влияние на отдаленный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

У женщин репродуктивного возраста, не использующих надежные методы контрацепции, применение аторвастатина противопоказано.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. Однако, у некоторых видов животных в период лактации концентрация аторвастатина в сыворотке крови и в молоке сходна. Учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Перед назначением аторвастатина пациент должен быть переведен на стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать в течение всего периода терапии. Перед началом терапии следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапии основного заболевания.

Начальная доза составляет в среднем 10 мг 1 раз/сут. Доза варьирует от 10 мг до 80 мг 1 раз/сут. Препарат можно принимать однократно в любое время суток независимо от приема пищи, но в одно и то же время каждый день. Дозу подбирают с учетом исходной концентрации холестерина ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. В начале лечения и/или во время повышения дозы аторвастатина необходимо каждые 2-4 недели контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу. Терапевтический эффект отмечается после 2 недель лечения, а максимальный эффект развивается через 4 недели.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия.
В большинстве случаев бывает достаточно назначения дозы 10 мг препарата Аторвастатин 1 раз в сутки. Существенный терапевтический эффект наблюдается через 2 недели, как правило, и максимальный терапевтический эффект обычно наблюдается уже через 4 недели. При длительном лечении этот эффект сохраняется.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

В большинстве случаев назначают в дозе 80 мг (2 таблетки по 40 мг) 1 раз в сутки (снижение концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови на 18-45%).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем либо доза может быть увеличена до максимальной - 80 мг в сутки, либо возможно сочетать секвестранты желчных кислот с применением аторвастатина в дозе 40 мг в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям.

Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии
Рекомендуемая начальная доза - 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта. Опыт применения дозы более 20 мг (соответствует дозе 0,5 мг/кг) ограничен.

Дозу препарата необходимо подбирать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше.

Недостаточность функции почек

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью и заболеваниями почек не оказывает влияние на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания ХС-ЛПНП при его применении, поэтому изменение дозы препарата не требуется.

Недостаточность функции печени

При печеночной недостаточности дозы необходимо снижать (см. раздел «С осторожностью» и «Особые указания»), при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови.

Пациенты пожилого возраста

При применении препарата у пожилых пациентов различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами (ЛС)

При необходимости совместного применения с циклоспорином, теларевиром или комбинацией тирапанавир/ритонавир доза препарата Аторвастатин не должна превышать 10 мг/сут. Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу препарата Аторвастатин при одновременном применении с ингибиторами ВИЧ-протеазы, ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и интраканазолом.

Рекомендации Российского кардиологического общества, Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)(V пересмотр 2012 г.)

Оптимальными значениями концентрации ХС-ЛПНП и общего ХС для пациентов с высоким риском являются: <2,5 ммоль/л (или <100 мг/дл) и <4,5 ммоль/л (или <175 мг/дл), соответственно, и для пациентов с очень высоким риском: <1,8 ммоль/л (или <70 мг/дл) и/или, в случае невозможности его достижения, рекомендуется снизить концентрацию ХС-ЛПНП на 50% от исходного значения и <4 ммоль/л (или <150 мг/дл), соответственно.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): часто (≥ 1/100, <1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10000, <1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

часто - назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко - тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

часто - аллергические реакции;

очень редко - анафилактика.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто - гипергликемия, гипогликемия;

нечасто - увеличение массы тела, анорексия;

частота неизвестна - сахарный диабет.

Нарушения психики

нечасто - нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения; *частота неизвестна* - депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

часто - головная боль, головокружение, парестезия, астенический синдром; *нечасто* - гипестезия, нарушение вкусовых ощущений;

редко - периферическая нейропатия, потеря или снижение памяти.

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.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто - носовое кровотечение, боль в горле;

частота неизвестна - единичные случаи интерстициального заболевания легких.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

часто - запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, боль в животе, диарей;

нечасто - рвота, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко - гепатит, холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто - кожная сыпь, кожный зуд;

нечасто - крапивница;

очень редко - ангионевротический отек, алопеция, буллезный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

часто - миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, боль в спине, припухлость суставов;

нечасто - миопатия, судороги мышц;

редко - миозит, рабдомиолиз, тендопатия, иногда осложненная разрывом сухожилия;

частота неизвестна - случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

иногда - вторичная почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

иногда - сексуальная дисфункция;
очень редко - гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

иногда - недомогание, боль в груди, периферические отеки, повышение температуры тела, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

часто - отклонения от нормы результатов «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови, лейкоцитурия; **очень редко** - повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1).

Дети

Побочные реакции, связанные с приемом препарата Аторвастатин по количеству не отличаются от реакций на фоне приема плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

Передозировка

Лечение: специфического антидота нет, проводится симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

Следует проводить контроль функции печени и определение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение аторвастатина с *циклоспорином, антибиотиками (эритромицин, кларитромицин, хлоритрип/далфопристин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, ритонавир), противогрибковыми средствами (флуконазол, итраконазол, кетоконазол)* или с *нефазодоном* может приводить к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови, что повышает риск развития миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточности. Так, при одновременном применении с *эритромицином* T_{max} аторвастатина удлиняется на 40%. Все эти препараты ингибируют изофермент СУР3А4, который принимает участие в метаболизме аторвастатина в печени. Сходное взаимодействие возможно при одновременном применении аторвастатина с *фибратами и никотиновой кислотой* в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки). Применение *эзетимиба* связано с развитием нежелательных реакций, в том числе рабдомиолиза, со стороны скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций повышается при одновременном применении *эзетимиба* и аторвастатина. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.

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

Индукторы изофермента СУР3А4

Одновременное применение аторвастатина и индукторов изофермента СУР3А4 (рифампицин, эфавиренз, Зверобой продырявленный) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Вследствие двойного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента СУР3А4 и ингибитором белка-переносчика ОАТР1В1 в печени), рекомендован отсроченный прием аторвастатина, поскольку одновременное применение аторвастатина и рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Информация о влиянии рифампицина на концентрацию аторвастатина в гелятодитах отсутствует, поэтому, если невозможно избежать одновременного применения, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.

Ингибиторы изофермента СУР3А4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом СУР3А4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента СУР3А4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стрипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.) так как их одновременный прием приводит к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. При необходимости одновременного применения, следует рассмотреть вопрос о снижении начальной дозы аторвастатина или максимально переносимой на данный момент дозы аторвастатина, рекомендуется соответствующее клиническое наблюдение за пациентом.

Умеренные ингибиторы изофермента СУР3А4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличить концентрации аторвастатина в плазме крови. Увеличение риска развития миопатии наблюдается при одновременном применении эритромицина в комбинации со статинами. Амодарон и верапамил подавляют деятельность изофермента СУР3А4 и одновременное применение с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. При одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 следует рассмотреть вопрос о назначении аторвастатина в более низкой, максимально переносимой дозе и провести соответствующее клиническое наблюдение за пациентом. Клинический мониторинг состояния пациента рекомендуется также после начала терапии или после коррекции дозы ингибитора изофермента СУР3А4.

Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут повышать системную экспозицию аторвастатина.

При необходимости их одновременного применения рекомендуется снижение дозы и клинический мониторинг эффективности.

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит компоненты, ингибирующие изофермент СУР3А4, пациенты, принимающие препарат Аторвастатин должны избегать употребления грейпфрутового сока более 1,2 л в день.

Гемфиброзил/фибраты

Одновременный прием увеличивает риск развития мышечных осложнений (миопатия, рабдомиолиз). Поэтому следует применять самые низкие дозы аторвастатина для достижения терапевтического эффекта и проводить соответствующий периодический контроль таких пациентов, с целью выявления симптомов миопатии.

Колестипол

При одновременном применении аторвастатина и колестипола концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови снижалась приблизительно на 25%. В то же время гипопиридемический эффект при применении этих препаратов в комбинации был более выражен, чем при приеме каждого из них по отдельности.

Фузидовая кислота

При одновременном применении аторвастатина и фузидовой кислоты были отмечены осложнения со стороны мышц, в том числе рабдомиолиз. Необходим тщательный контроль состояния пациентов и при необходимости временная отмена препарата.

Дигоксин

При многократном одновременном приеме дигоксина и 10 мг аторвастатина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови незначительно увеличивались, что необходимо учитывать у пациентов, которые принимают дигоксин и аторвастатин одновременно. У пациентов, одновременно получающих 80 мг аторвастатина и дигоксин, концентрация дигоксина в плазме крови возрастает примерно на 20%, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина и пероральных гормональных контрацептивов (*норэтистерон и этинилэстрадиол*) возможно увеличение всасывания контрацептивов, что приводит к повышению концентраций в плазме крови норэтистерона и этинилэстрадиола.

Варфарин

Одновременное применение аторвастатина и варфарина приводит к незначительному снижению протромбинового времени в первые дни лечения, однако через 15 суток применения аторвастатина этот показатель нормализуется. Тем не менее, необходим постоянный контроль за состоянием пациентов, которые получают варфарин, если к схеме лечения добавляют аторвастатин.

Колхицин

Несмотря на то, что исследования одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.

Антациды

При одновременном применении с антацидами (суспензия магния гидроксид и алюминия гидроксид) снижается концентрация аторвастатина в плазме крови.

Терфенадин

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

Феназон

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона.

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение с ингибиторами протеаз ведет к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Амлодипин

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Сопутствующая терапия

При применении аторвастатина с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной терапии признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено.

Одновременное применение аторвастатина с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т. ч. пиметидин, кетоконазол, спиронолактон), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

Особые указания

Влияние на печень

Как и при применении других гиплипидемических средств этого класса, при применении аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7% пациентов, получающих аторвастатин. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2%, 0,2%, 0,6% и 2,3%, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активности «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий. До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения аторвастатина или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению аторвастатина (см. раздел «Противопоказания»).

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших аторвастатин, отмечалась миалгия (см. раздел «Побочное действие»). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с верхней

границей нормы). Терапию препаратом Аторвастатин следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрения на ее развитие. Риск миопатии при лечении препаратами этого класса повышался при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стрипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.), гемфиброзила или других фибратов, боцепревира, эритромицина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), эзетимиба, азольных противогрибковых средств, колхицина, теларпревира, боцепревира или комбинации типранавир/ритонавир. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом СУР3А4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент СУР3А4 - основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя аторвастатин в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления более или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств. Не рекомендуется одновременное использование аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендуется временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, predisposing к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начала терапии аторвастатином:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе,
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань,
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах,
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы predisposing к развитию рабдомиолиза,

-ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

В таких ситуациях следует оценить соотношение риск/польза и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента.

В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), не следует начинать терапию аторвастатином. При применении препарата Аторвастатин как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Аторвастатин следует временно прекратить или полностью отменить.

Внимание! Пациентам 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.

Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL)

В ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, на начальном этапе, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, была отмечена более высокая частота случаев развития геморрагического инсульта, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Повышенный риск особенно был замечен у пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе в начале исследования. У данной группы пациентов соотношение польза/риск при приеме аторвастатина в дозе 80 мг достаточно не определено, в связи с этим перед началом терапии следует тщательно оценить возможный риск развития геморрагического инсульта у таких пациентов.

После специального анализа клинического исследования с участием 4 731 пациентов без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатина против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе аторвастатина против 2-х в группе плацебо). Однако, у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204).

Сахарный диабет

Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертонзия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями.

Интерстициальное заболевание легких

На фоне терапии некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), особенно на фоне длительной терапии, отмечались единичные случаи интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае, если у пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, следует отменить терапию аторвастатином.

Эндокринная функция

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

О неблагоприятном влиянии аторвастатина на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не сообщалось, но учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг.

Упаковка на ЗАО «Канонфарма продакшн».

Дозировка 10 мг и 20 мг: по 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60, 90, 120 таблеток в банку полимерную с амортизатором и крышкой натягиваемой или в банку из полиэтилентерефталата с крышкой из полипропилена навинчиваемой, или в банку из полиэтилена высокой плотности / полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой или навинчиваемой из полиэтилена / полипропилена. Допустимо для контроля первого вскрытия использовать термоусадочную пленку из поливинилхлорида.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению в пачку из картона для потребительской тары.

Дозировка 40 мг: по 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60, 90, 120 таблеток в банку полимерную с амортизатором и крышкой натягиваемой или в банку из полиэтилентерефталата с крышкой из полипропилена навинчиваемой, или в банку из полиэтилена высокой плотности / полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой или навинчиваемой из полиэтилена / полипропилена. Допустимо для контроля первого вскрытия использовать термоусадочную пленку из поливинилхлорида.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению в пачку из картона для потребительской тары.

Производство и упаковка на ЗАО «Радуга Продакшн».

Дозировка 10 мг и 20 мг: по 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 40 мг: по 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Россия, 141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63. www.canonpharma.ru

или

ЗАО «Радуга Продакшн»

Россия, 197229, г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, кор. 7.

Тел.: (812) 324-31-86, факс: (812) 324-31-87. info@raduga-production.ru