

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения АТОРВАСТАТИН

Регистрационный номер: ЛП-003843

Торговое наименование препарата: Аторвастатин

Международное непатентованное наименование: аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *активное вещество:* аторвастатин кальция – 10, 85 мг или 21,69 мг или 43,38 мг, в пересчете на аторвастатин – 10 мг или 20 мг или 40 мг; *вспомогательные вещества (ядро):* кальция карбонат - 33 мг или 66 мг или 132 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 60 мг или 120 мг или 240 мг, лактозы моногидрат - 32,05 мг или 64,11 мг или 128,22 мг, кроскармеллоза натрия - 9 мг или 18 мг или 36 мг, натрия лаурилсульфат - 0,6 мг или 1,2 мг или 2,4 мг, гипромеллоза - 3 мг или 6 мг или 12 мг, кальция стеарат - 1,5 мг или 3 мг или 6 мг, *вспомогательные вещества (оболочка):* гипромеллоза - 3,3 мг или 6,6 мг или 13,2 мг, макрогол - 0,95 мг или 1,9 мг или 3,8 мг, титана диоксид - 0,65 мг или 1,3 мг или 2,6 мг, тальк - 0,1 мг или 0,2 мг или 0,4 мг.

Описание

Таблетки 10 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки с пленочным покрытием.

Таблетки 20 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки с пленочным покрытием.

Таблетки 40 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки с пленочным покрытием.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: С10АА05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аторвастатин – гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стероидов, включая холестерин. Подавление аторвастатином синтеза холестерина (Хс) приводит к повышенной реактивности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в печени и внепеченочных тканях. Эти рецепторы связывают частицы ЛПНП и удаляют их из плазмы крови, что приводит к снижению концентрации холестерина ЛПНП (Хс-ЛПНП) в крови.

Антисклеротический эффект препарата проявляется воздействием аторвастатина на стенки сосудов и компоненты крови. Аторвастатин подавляет синтез изопrenoидов, являющихся факторами роста внутренней оболочки сосудов. Под действием аторвастатина улучшается эндотелийзависимое расширение кровеносных сосудов. Аторвастатин снижает концентрацию общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (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 через 2 недели после начала приема препарата, 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

При приеме внутрь аторвастатин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Время достижения максимальной концентрации (С_{max}) в плазме крови составляет 1-2 ч. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 12 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и эффектом «первичного прохождения» через печень.

Одновременный прием пищи несколько снижает скорость и длительность абсорбции аторвастатина (на 25 % и 9 % соответственно), о чем свидетельствуют результаты определения максимальной концентрации (С_{max}) аторвастатина и площади под кривой «концентрация - время» (AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина нощацк.

Распределение

Средний объем распределения (V_d) составляет около 381 л, связыва­ние с белками плазмы крови не менее 98 %. Аторвастатин не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Метаболизм

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изофермента СYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием фармакологически активных метаболитов: орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления. Метаболиты обуславливают примерно 70 % ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы. Ингибирующая активность сохраняется в течение 20-30 ч.

Выведение

Аторвастатин выводится в основном с желчью, не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения (Т_{1/2}) - около 14 ч. После приёма внутрь в моче обнаруживается менее 2 % дозы этого лекарственного препарата.

Особые группы пациентов

Пол

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов у женщин отличается от таковой у мужчин. У женщин С_{max} выше на 20 %, а AUC – ниже на 10 %, чем у мужчин. Эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

С_{max} и AUC препарата у пожилых пациентов (старше 65 лет) на 40 % и 30 % (соответственно) выше, чем у взрослых пациентов молодого возраста, что не требует коррекции дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»), так как результаты гиполипидемической терапии сравнимы с таковыми у взрослых пациентов молодого возраста.

Дети

Исследование фармакокинетики аторвастатина у детей не проводилось.

Генетический полиморфизм

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 имеется риск повышения экспозиции (AUC) аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 с.521С) связан с повышением AUC аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (с.521ТТ). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

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 каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ 7,88	↑ 10,6
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 2,30	↑ 2,66
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг один 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	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,9	↑ 4,3
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один 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 один 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 один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,53	↑ 2,84

Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,3	↑ 4,04
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 0,74	↑ 2,2
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки2	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 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	↓ 0,001	↓ 0,11
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 28 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 28 недель	Не установлено	↓ 0,26 ³
Маалокс ТС® 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	↓ 0,33	↓ 0,34
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 3 дней	↓ 0,41	↓ 0,01
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение)4	40 мг однократно	↑ 0,30	↑ 2,7
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 5 дней (раздельное применение)4	40 мг однократно	↓ 0,80	↓ 0,40
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 0,35	↓ менее 1%
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 0,03	↑ 0,02

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

²при значительном потреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл – 1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 1,5 раз) и/или C_{max} (до 0,71 раз);

³образец был взят однократно через 8-16 часов после приема препарата;

⁴так 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Недостаточность функции почек

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.

Недостаточность функции печени

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

Показания к применению

Гиперхолестеринемия:

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенной концентрации холестерина, Хс-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип Iа и IЬ по классификации Фредериксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;

- для снижения повышенного общего холестерина, Хс-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны;

– первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но имеющих несколько факторов риска ее разви-

тия: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкая концентрация Хс-ЛП-ВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в том числе на фоне дислипидемии;

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

Противопоказания

– повышенная чувствительность к аторвастатину или любому другому компоненту препарата;
– заболевание печени в активной фазе (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);
– повышение активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
– одновременное применение с фузидовой кислотой;
- применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции;
– беременность;
– период грудного вскармливания;
– возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена);
– дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью следует назначать при тяжелых нарушениях водно-электролитного баланса, эндокринных и метаболических нарушениях, злоупотреблении алкоголем, заболеваниях печени в анамнезе, артериальной гипотензии, тяжелых острых инфекциях, неконтролируемых судорогах, недавно перенесенном инсульте или транзиторной ишемической атаке, обширных хирургических вмешательствах и травмах. Следует соблюдать осторожность 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, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Применение препарата при беременности противопоказано. Женщинам репродуктивного возраста в период приема аторвастатина следует применять надежные методы контрацепции. Если пациентка планирует беременность, она должна прекратить прием препарата, по крайней мере, за 1 месяц до запланированной беременности.

Применение препарата аторвастатин противопоказано в период кормления грудью. Неизвестно, выделяется ли аторвастатин в грудное молоко. Однако, при необходимости применения препарата в период лактации, во избежание риска развития нежелательных реакций у грудных детей, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от времени приема пищи. 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. При применении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой пациент должен придерживаться в течение всего периода терапии.

Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг один раз в сутки. Доза подбирается с учетом исходного уровня Хс-ЛПНП, цели и эффективности проводимой терапии.

Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Аторвастатин принимают однократно в любое время суток, но в одно и то же время каждый день.

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 препарата. *Первичная (гетерозиготная наследственная и полигенная) гиперхолестеринемия (тип Iа) и смешанная гиперлипидемия (тип IЬb)*

Для большинства пациентов - 10 мг 1 раз в сутки; терапевтический эффект развивается в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4-х недель. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки. Дальнейшая титрация дозы проводится до достижения целевых концентраций Хс-ЛПНП в плазме крови.

Пациенты пожилого возраста

Различие в эффективности, безопасности или терапевтическом эффекте препарата у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, и коррекция дозы не требуется.

Недостаточность функции почек

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.

Недостаточность функции печени

При недостаточности функции печени дозу препарата необходимо снижать при постоянном контроле активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)).
Применение в комбинации с другими лекарственными препаратами
При необходимости одновременного применения с циклоспорином, телап্রেвиром или комбинацией типранавир/ритонавир доза препарата не должна превышать 10 мг/сутки (см. раздел «Особые указания»). Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу препарата при одновременном применении с ингибиторами протеазы, ВИЧ (саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, дарунавир, фосампренавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

Очень часто > 1/10
Часто от > 1/100 до <1/10
Нечасто от > 1/1000 до <1/100
Редко от > 1/10000 до <1/1000
Очень редко до < 1/10000, включая отдельные сообщения

Частота неизвестна – не может быть подсчитана по имеющимся данным.
Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения.
Со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции; очень редко – ангионевротический отек; анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, гипестезия, амнезия, нарушение вкусовых ощущений, бессонница, «кошмарные» сновидения; редко – периферическая нейропатия; частота неизвестна – депрессия.

Со стороны органа зрения: нечасто – снижение четкости зрения; редко – нарушение зрительного восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – «шум» в ушах; очень редко – потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – назофарингит, носовое кровотечение, боль в глоточно-гортанной области; частота неизвестна – интерстициальное заболевание легких.

Со стороны пищеварительного тракта: часто – тошнота, метеоризм, запор, диспепсия, диарея; нечасто – отрыжка, рвота, боль в животе, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гепатит; редко – холестаз; очень редко – печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – буллезный дерматит, мультиформная эритема; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечный спазм, боль в спине, «припухлость» суставов; нечасто – боль в шее, мышечная слабость; редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, осложненная разрывом сухожилия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко – гинекомастия; частота неизвестна – импотенция.

Лабораторные показатели: часто – гипергликемия, повышение активности КФК в сыворотке крови; нечасто – лейкоцитурия, гипогликемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и atorvastatina, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина.

Прочие: нечасто – астения, слабость, боль в груди, периферические отеки, повышение температуры тела, вторичная почечная недостаточность, повышенная утомляемость, увеличение массы тела, анорексия; очень редко – сахарный диабет.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны.

Лечение: Специфического антидота для лечения передозировки препаратом atorvastatin - нет. 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 препаратов).

При развитии миопатии с последующим рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью (редкий, но тяжелый побочный эффект) препарат следует немедленно отменить. Показано введение диуретика и раствора натрия гидрокарбоната. Рабдомиолиз может привести к гиперкалиемии, для устранения которой требуется внутривенное введение раствора кальция хлорида или раствора кальция глюконата, инфузия 5 % раствора декстрозы (глюкозы) с инсулином, использование калийобменных смол. Поскольку atorvastatin в значительной степени связывается с белками крови, гемодиализ является малоэф­фективным способом удаления этого вещества из организма.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении atorvastatina с *циклоспорином, антибиотиками* (эритромицин, кларитромицин, хинупристин/дал­фопристин), *ингибиторами ВИЧ-протеазы* (индинавир, ритонавир), *противогрибковыми препаратами из группы азолов* (флуконазол, итраконазол, кетоконазол), или с *нефазадон*ом, концентрация atorva­статина в плазме крови увеличивается, что повышает риск развития миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточностью. Все эти

препараты ингибируют изофермент СУР3А4, который принимает участие в метаболизме atorvastatina в печени. Поскольку atorvastatin метаболизируется изоферментом СУР3А4, одновременное применение atorvastatina с ингибиторами изофермента СУР3А4 может приводить к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяется вариабельностью взаимодействия с изоферментом СУР3А4. Так, при одновременном приеме с*эритромицином*, C_{max} atorvastatina увеличивается на 40 %.

Сходное взаимодействие возможно при одновременном применении atorvastatina с *фибратами* и *никотиновой кислотой* в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки).

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

Одновременное применение atorvastatina с *фенитоином, рифампицином*, которые являются индукторами изофермента СУР3А4, может приводить к снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента СУР3А4 и ингибиторами транспорт­ного белка гепатоцитов OATP1В1), не рекомендуется одновременное применение atorvastatina и рифампицина, поскольку отсроченный прием atorvastatina после приема рифампицина приводит к суще­ственному снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. *Ингибиторы транспортного белка OAT31В1* (например, *циклоспорин*) могут увеличивать биодоступность atorvastatina. Так, совместное применение atorvastatina в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови в 7,7 раза (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При совместном применении с *антацидами* (суспензия магнеия гидроксида и алюминия гидроксида) снижается содержание atorva­статина в плазме крови примерно на 35 %, однако степень снижения концентрации Хс-ЛПНП при этом не изменяется.

При одновременном применении atorvastatina с *коlestиполом* концентрация atorvastatina в плазме снижается на 25 %, однако гиполипидемический эффект комбинации atorvastatina и коlestипо­ла превосходит таковой у каждого препарата в отдельности.

При одновременном применении atorvastatina с *лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов* (в т.ч. циметидин, кетоконазол, спиронолактон), увеличивается риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

При повторном применении *дигоксина* и atorvastatina в дозе 10 мг в сутки равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении atorvastatina в дозе 80 мг в сутки од­новременно с дигоксином, концентрация дигоксина увеличивается на 20 % (пациенты, принимающие данную комбинацию препаратов, должны находиться под наблюдением).

При одновременном применении atorvastatina и *пероральных контрацептивов*, содержащими норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение АУС норэтистерона и этинил­эстрадиола примерно на 30 % и 20 %, соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей atorvastatin.

Одновременное применение atorvastatina с *варфарином* может в первые дни усиливать действие варфарина на показатели свертывания крови (уменьшение протромбинового времени). Этот эффект исчезает после 15 дней одновременного применения указанных препаратов.

При одновременном применении atorvastatina и *терфенадина* клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено. Аторвастатин не влияет на фармакокинетику *феназона*, поэтому взаимодействием с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома Р450, не ожидается.

Ингибиторы протеаз

Значение АУС для atorvastatina значительно увеличивается при одновременном применении atorvastatina и некоторых комбинаций ингибиторов ВИЧ-протеазы, а также atorvastatina и ингиби­тора протеазы вирусного гепатита С телап­ревира. Поэтому следует избегать одновременного применения препарата atorvastatin у пациентов, принимающих комбинацию ингибиторов ВИЧ-протеазы типранавир и ритонавир или ингибитор протеазы вирусного гепати­та С телап­ревир. Следует проявлять осторожность при одновременном применении препарата atorvastatin и комбинации ингибиторов ВИЧ-протеазы саквинавир и ритонавир, даруна­вир и ритонавир, фосампренавир и ритонавир или фосампренавир, при этом доза препарата atorvastatin не должна превышать 20 мг. У пациентов, принимающих ингибитор ВИЧ-протеазы нелфинавир или ингибитор протеазы вирусного гепатита С боцепревир, доза препарата atorvastatin не должна превышать 40 мг, пациентам рекоменду­ется медицинское наблюдение.

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

Если применение *фузидовой кислоты* считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода приме­нения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобно­влена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В ис­

ключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения atorvastatina и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедлен­но обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Одновременное применение atorvastatina в дозах от 20 мг до 40 мг и *итраконазола* в дозе 200 мг приводило к увеличению значения АУС atorvastatina.

При совместном применении аторвастатина в дозе 10 мг в сутки и *азитромицина* в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

Сопутствующая терапия

Клинически значимого нежелательного взаимодействия при приме­нении atorvastatina с *гипотензивными средствами* и *эстрогенами* в рамках заместительной терапии не отмечено.

Кроме того, отмечалось повышение концентрации atorvastatina при одновременном применении с *ингибиторами протеазы* ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунави­ра и ритонавира, фозампренавира, фозампренавира с ритонавиром и нелфинавиром), *ингибиторами протеазы гепатита С* (боцепренавир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу atorvastatina.

Эзетимиб

Применение эзетимиба связано с развитием нежелательных реакций со стороны скелетно-мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Риск таких реакций повышается при одновременном применении atorvastatina и эзетимиба. Для таких пациентов рекомендуется тща­тельное наблюдение.

Колхицин

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении atorvastatina с колхицином, в связи с увеличением риска развития миопатии.

Грейпфрутовый сок

Употребление сока грейпфрута в период применения препарата может приводить к повышению концентрации atorvastatina в плазме крови, поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент СУР3А4. В связи с этим пациенты, принимающие аторвастатин, должны избегать употребления грейпфрутового сока более 1,2 л в день.

Особые указания

Перед началом терапии препаратом аторвастатин пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, кото­рую необходимо соблюдать во время всего периода лечения.

При применении atorvastatina может отмечаться повышение актив­ности КФК и аминотрансфераз. Это повышение, как правило, не­большое и не имеет клинического значения. Однако рекомендуется контролировать уровень активности «печеночных» ферментов перед началом лечения, через 6 недель, 12 недель после начала применения препарата и после увеличения дозы, а также периодически во время всего периода применения. Если отмечается трехкратное повышение активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с верхней границей нормы, лечение препаратом должно быть прекращено.

Повышение сывороточной активности аминотрансфераз зависит от дозы препарата и является обратимым у всех пациентов.

Возможно, превышение верхней границы нормы активности КФК примерно в 10 раз.

На фоне приема препарата 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 лечении препаратом аторвастатин, как и при применении других статинов, редко, но возможно развитие рабдомиолиза, приводящее к острой почечной недостаточности, обусловленной миоглобинурией. Риск этого осложнения возрастает при одновременном приеме с аторвастатином одного или нескольких из следующих лекарственных препаратов: фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), циклоспорина (суточная доза atorvastatina не должна превышать 10 мг), нефазадона, некоторых антибиотиков (эритромицин, кларитромицин, квинупристин/дал­фопристин), противогрибковых средств из группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол), ингибиторов ВИЧ-протеаз (индинавир, ритонавир).

Не рекомендуется одновременное применение atorvastatina и фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В ис­ключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения atorvastatina и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедлен­но обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

При появлении симптомов миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности рекомендуется определить сыво­роточную активность КФК. Если активность КФК превышает верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, лечение следует прекратить. При диф­ференциальном диагнозе болеез за грудиной, следует учитывать возмож­

ность увеличения сывороточной активности КФК при приеме препарата. Необходимо регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болеей 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 мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганиями или лихорадкой.

Препарат содержит лактозы моногидрат, в связи с чем, его примене­ние пациентами с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.

Влияние на мозговое кровообращение (профилактика инсульта путем интенсивной липидснижающей терапии)

При ретроспективном анализе различных подвидов инсульта у лиц, не страдающих ишемической болезнью сердца, которые недавно (в течение 6 месяцев) перенесли инсульт или транзиторную ишеми­ческую атаку, был выявлен более высокий риск геморрагического инсульта у пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с плацебо. Особенно высокий риск отмечался у паци­ентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный ин­фаркт на момент начала исследования. Для пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт и принимающих аторвастатин в дозе 80 мг, соотношение риск/польза является неод­нозначным, и следует внимательно оценивать потенциальный риск развития геморрагического инсульта перед началом лечения.

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 (статинами) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относя­щиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натошак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 мг/м², повышенная концентрация триглице­ридов в плазме крови, артериальная гипертензия), 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 (статинами), 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и скорости психомоторных реакций

Данных о влиянии atorvastatina на способность управлять автомо­билем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости пси­хомоторных реакций, нет. Однако учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости пси­хомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг или 20 мг или 40 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку из полимерных материалов.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок или 1 банку из полимерных ма­териалов вместе с инструкцией по медицинскому применению поме­щают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ОАО «Ирбитский химфармзавод»
623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса, д. 124-а.
Тел/факс: (34355) 3-60-90.

Организация, принимающая претензии

ОАО «Ирбитский химфармзавод»
623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.
Тел/факс: (34355) 3-60-90.