

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Аторвастатин - ТАД

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Аторвастатин - ТАД

Международное непатентованное наименование: аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, **10 мг/20 мг/30 мг** содержит:

Ядро

Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрат 10,845 мг/21,69 мг/32,535 мг
(эквивалентно аторвастатину 10,00 мг/20,00 мг/30,00 мг)

Вспомогательные вещества: кальция карбонат, гипролоза, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, полисорбат 80, магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай YS-1-7040 белый: гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (E171), макрогол 8000, тальк
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, **40 мг/60 мг/80 мг** содержит:

Ядро

Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрат 43,38 мг/65,07 мг/86,76 мг
(эквивалентно аторвастатину 40,00 мг/60,00 мг/80,00 мг)

Вспомогательные вещества: кальция карбонат, гипролоза, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, полисорбат 80, магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай YS-1-7040 белый: гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (E171), макрогол 8000, тальк

Описание

Таблетки 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг:

круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с фаской.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Таблетки 60 мг, 80 мг:

овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Код АТХ: C10AA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин (ХС). Синтетическое гиполипидемическое средство.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего 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 сывороточной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Аторвастатин снижает концентрации ХС и ХС-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез ХС 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 в плазме крови 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 ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В, 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 в плазме крови 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 ХС/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 % (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП в плазме крови аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин и женщин, а также 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 проявляется через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает риск развития фатального и нефатального ИМ в сравнении с плацебо у пациентов с артериальной гипертензией и тремя и более факторами риска (Англо-Скандинавское исследование по оценке исхода сердечных заболеваний (ASCOT-LLA)).

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает риск развития следующих осложнений:

	Снижение риска
Коронарные осложнения	36 %

(ишемическая болезнь сердца (ИБС) с летальным исходом и нефатальный ИМ)	
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20 %
Общие сердечно-сосудистые осложнения	29 %
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26 %

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает риск развития следующих сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП (исследование аторвастатина при сахарном диабете 2 типа (CARDS)) в плазме крови:

	Снижение риска
Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляризации, инсульт)	37 %
ИМ (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда)	42 %
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48 %

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг в сутки приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 1,8 месяца терапии (исследование обратного развития коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

Повторный инсульт

Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации ХС в плазме крови (SPARCL)), на 16 % по сравнению с плацебо. При этом значительно снижается риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечается у всех групп пациентов, кроме той, куда вошли пациенты с первичным или повторным геморрагическим инсультом.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает относительный риск развития больших сердечно-сосудистых событий на 22 %, нефатального ИМ (не связанного с процедурами реваскуляризации) на 22 %, фатального и нефатального инсульта на 25 % (сравнение высокоинтенсивной терапии аторвастатином и терапии умеренной интенсивности у пациентов с ИБС (по данным исследования TNT)).

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови составляет 1–2 часа. У женщин максимальная концентрация (C_{max}) аторвастатина в плазме крови 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 C_{max} и AUC), однако снижение концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC – примерно на 30 %), чем после приема в утреннее время, снижение концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови 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. В условиях *in vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым у аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основание предположить, что

изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме atorvastatina. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации atorvastatina в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что atorvastatin является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Atorvastatin не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется главным образом изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Atorvastatin и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (atorvastatin не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 часов, 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.

Atorvastatin является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортеров OATP1B1 и OATP1B3. Метаболиты atorvastatina являются субстратами OATP1B1. Atorvastatin также идентифицируется как субстрат эффлюксных транспортеров множественной лекарственной устойчивости 1 (МЛУ1) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и печеночный клиренс atorvastatina.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации atorvastatina в плазме крови у пациентов старше 65 лет выше (C_{max} – примерно на 40 %, AUC – примерно на 30 %), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата или достижении целей гиполипидемической терапии у пациентов пожилого возраста, 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 ХС-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию atorvastатином 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 значительной ковариатой 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.

Пол

Концентрации аторвастатина в плазме крови у женщин отличаются от аналогичных показателей у мужчин (примерно на 20 % выше для $C_{\max}$ и на 10 % ниже для AUC). Однако каких-либо клинически значимых различий в действии аторвастатина на липиды между мужчинами и женщинами не наблюдалось.

Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

Недостаточность функции печени

Концентрация препарата значительно повышается ($C_{\max}$ – примерно в 16 раз, AUC – примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

*Полиморфизм *SLCO1B1**

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом *SLCO1B1* имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (*SLCO1B1* с.521CC), связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (с.521TT). Нарушение захвата аторвастатина 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 ХС, ХС-ЛПНП, апо-В и ТГ у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный вариант) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;
- для снижения повышенного общего ХС, 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.
- 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 ИБС с целью снижения смертности, ИМ, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к аторвастатину и/или к любому из вспомогательных веществ.
- Активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции.
- Возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет).
- Одновременное применение с фузидовой кислотой.

- Применение противовирусных средств, предназначенных для лечения вирусного гепатита С, глекапревира/пибрентасвира.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

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 (статины) или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе и/или применение у пациентов, употребляющих алкоголь в значительных количествах, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (например, взаимодействие с другими лекарственными средствами)).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины детородного возраста

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции (см. раздел «Противопоказания»).

Беременность

Препарат Аторвастатин - ТАД противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»). Безопасность применения во время беременности не была подтверждена. Среди беременных женщин контролируемые клинические исследования с аторвастатином не проводились. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию.

При приеме аторвастатина беременной женщиной возможно снижение у плода уровня мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, отмена гиполипидемических лекарственных средств во время беременности оказывает лишь незначительное влияние на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

В связи с этим, аторвастатин не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность, или при подозрении на беременность. Необходимо отменить

прием препарата Аторвастатин - ТАД во время беременности или до установления отсутствия беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли аторвастатин и его метаболиты в грудное молоко. В исследованиях на крысах концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. По причине развития риска серьезных нежелательных реакций, женщины, принимающие аторвастатин, не должны кормить детей грудью. Применение препарата Аторвастатин - ТАД противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

В исследовании на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность у самцов либо самок.

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от времени приема пищи.

Перед началом лечения препаратом Аторвастатин - ТАД следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания.

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

Доза препарата Аторвастатин - ТАД варьируется от 10 мг до 80 мг один раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию.

Максимальная суточная доза препарата Аторвастатин - ТАД составляет 80 мг.

В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Аторвастатин - ТАД необходимо каждые 2–4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Аторвастатин - ТАД составляет 10 мг один раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2-х недель и обычно достигает максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

В большинстве случаев назначают по 80 мг один 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 приемом 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 один раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки с учетом клинического эффекта и переносимости.

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

Недостаточность функции печени

При недостаточности функции печени дозу препарата Аторвастатин - ТАД необходимо снижать при регулярном контроле сывороточной активности «печеночных» трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Аторвастатин - ТАД у пациентов пожилого возраста, по сравнению с общей популяцией, не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости одновременного применения с циклоспорином, телапневиром или комбинацией типранавир/ритонавир доза препарата Аторвастатин - ТАД не должна превышать 10 мг в сутки.

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиrom одновременно с циклоспорином.

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия, которые приводят к повышению системной концентрации аторвастатина в плазме крови, также были отмечены при одновременном приеме аторвастатина с другими ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир, фосампренавир/ритонавир и нелфинавир), ингибиторами протеазы вирусного гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином, итраконазолом и летермовиrom. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении указанных препаратов с аторвастатином. Рекомендуется проводить соответствующую клиническую оценку и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Побочное действие

Препарат Аторвастатин - ТАД обычно хорошо переносится, нежелательные реакции (НР), как правило, легкие и преходящие.

НР распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто – от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто – от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко – от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко – $< 1/10000$, частота неизвестна – не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Инфекции и инвазии:

часто – назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – аллергические реакции;

очень редко – анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипергликемия;

нечасто – гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия;

частота неизвестна – сахарный диабет (частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе).

Психические нарушения:

нечасто – «кошмарные» сновидения, бессонница;

частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль;

нечасто – головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия;

редко – периферическая нейропатия;

частота неизвестна – потеря или снижение памяти, миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – возникновение «пелены» перед глазами;

редко – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – шум в ушах;

очень редко – потеря слуха;

частота неизвестна – глазная миастения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – боль в горле, носовое кровотечение;

частота неизвестна – единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении).

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея;

нечасто – рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – гепатит;

редко – холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, алопеция;

редко – ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, скелетно-мышечные боли;

нечасто – боль в шее, мышечная слабость;

редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия), разрыв мышцы;

очень редко – волчаночноподобный синдром;

частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – вторичная почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – импотенция;

очень редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто – недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ) в плазме крови, повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК);

нечасто – лейкоцитурия;

частота неизвестна – повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1).

Дети

НР, связанные с приемом аторвастатина, по количеству не отличались от реакций на фоне приема плацебо. Наиболее частыми НР, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет, которые лечились аторвастатином, имели профиль НР, который обычно соответствовал пациенту, получавшему плацебо. Наиболее распространенными НР, которые наблюдались независимо от оценки причинно-следственной связи в обеих группах, были инфекции. В ходе 3-летнего исследования для оценки общего созревания и развития, оценки стадий полового созревания по шкале Таннера, а также измерения роста и массы тела, не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков в основном соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов.

База клинических данных по безопасности включает в себя данные, полученные от 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были младше 6 лет, 121 пациент – в возрасте от 6 до 9 лет и 392 пациента были в возрасте от 10 до 17 лет. На основании имеющихся данных частота развития, тип и степень тяжести НР у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых пациентов.

При применении отдельных статинов наблюдались следующие НР:

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- в исключительных случаях, особенно при длительной терапии, – интерстициальное заболевание легких (см. раздел «Особые указания»);
- сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (глюкоза в крови натощак $> 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенные уровни сывороточной концентрации триглицеридов, имеющаяся артериальная гипертензия).

Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки аторвастатином нет. В случае передозировки при необходимости следует проводить симптоматическое лечение. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать сывороточную активность КФК. Поскольку аторвастатин активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки) или ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, кларитромицин, противогрибковые средства – производные азола) повышается риск развития миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяется вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4.

Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если

одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы аторвастатина.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и аторвастатина не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и одновременное применение этих препаратов с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. В связи с этим рекомендуется снизить максимальную дозу аторвастатина и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора изофермента CYP3A4.

Гемфиброзил/фибраты

На фоне применения фибратов в монотерапии периодически отмечали нежелательные реакции, касающиеся скелетно-мышечной системы, в том числе рабдомиолиз. Риск таких реакций возрастает при одновременном применении фибратов и аторвастатина. В том случае, если одновременного применения этих препаратов невозможно избежать, следует применять минимальную эффективную дозу аторвастатина, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов.

Эзетимиб

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

Эритромицин/klarитромицин

При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или klarитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазем

Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Итраконазол

Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или несколько компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызывать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Ингибиторы транспортного белка

Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводило к повышению уровня системного воздействия аторвастатина (соотношение показателя AUC: 8,7 раз) (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), протеина, ассоциированного с MLU1 и BCRP, а также изофермента CYP3A4; следовательно, он повышает уровень системного воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Одновременное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. раздел «Противопоказание»).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). Летермовир является

ингибитором транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он усиливает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Величина опосредованных лекарственных взаимодействий изофермента CYP3A и транспортеров OATP1B1/1B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром одновременно с циклоспорином.

Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, MЛУ1 и BCRP, следовательно, они повышают уровень системного воздействия аторвастатина. Поэтому препарат Аторвастатин - ТАД в комбинации с элбасвиром и гразопревиром следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавиренз, рифампицин или препараты Зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.

Антациды

Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и/или алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови (изменение AUC: 0,66), однако степень снижения концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови при этом не изменялась.

Феназон

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействия с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами системы цитохрома, не ожидается.

Колестипол

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась (изменение AUC: 0,74), однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

Дигоксин

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг в сутки концентрация дигоксина увеличивалась (изменение AUC: 1,15). Пациентам, получающим дигоксин одновременно с аторвастатином, требуется соответствующее наблюдение.

Азитромицин

При одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг один раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг один раз в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

Пероральные контрацептивные препараты

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивных препаратов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение концентрации норэтистерона (изменение AUC: 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC: 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептивного препарата для женщин, принимающих аторвастатин.

Терфенадин

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

Варфарин

В клиническом исследовании у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 секунды в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить так же, как рекомендуется для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует

проводить по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами.

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.

Амлодипин

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1,18) в плазме крови.

Фузидовая кислота

Во время пострегистрационных исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин, и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых 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 исключительных случаях, когда необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой (например, для лечения тяжелых инфекций), необходимость одновременного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и осуществляться под строгим наблюдением врача. Пациент должен быть предупрежден о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью при появлении таких симптомов как мышечная слабость, чувствительность или боль.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях аторвастатин применяли одновременно с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено, исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, а также комбинации

фосампренавира с ритонавиром и нелфинавиром), ингибиторами протеазы вируса гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C _{max} ^{&}
Типранавир 500 мг два раза в сутки/ритонавир 200 мг два раза в сутки в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 9,4 раза	↑ в 8,6 раза
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	↑ в 10,7 раза
Глекапревир 400 мг один раз в сутки/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки в течение 7 дней	10 мг один раз в сутки в течение 7 дней	↑ в 8,3 раза	↑ в 22,0 раза
Телапревир 750 мг каждые 8 часов в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 раза
Лопинавир 400 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки в течение 14 дней	20 мг один раз в сутки в течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	↑ в 4,7 раза
Кларитромицин 500 мг два раза в сутки в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки в течение 8 дней	↑ в 4,5 раза	↑ в 5,4 раза
Саквинавир 400 мг два раза в сутки/ритонавир 400 мг два раза в сутки в течение 15 дней****	40 мг один раз в сутки в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	↑ в 4,3 раза
Дарунавир 300 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки в течение 9 дней	10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	↑ в 3,4 раза	↑ в 2,2 раза

Итраконазол 200 мг один раз в сутки в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ в 3,3 раза	↑ в 1,2 раза
Летермовир 480 мг один раз в сутки в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 3,29 раза	↑ в 2,17 раза
Фосампренавир 700 мг два раза сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	↑ в 2,8 раза
Боцепревир 800 мг три раза в сутки в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,3 раза	↑ 2,7 раза
Фосампренавир 1400 мг два раза в сутки в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	↑ в 4,0 раза
Симепревир в дозе 150 мг один раз в сутки в течение 10 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,12 раза	↑ в 1,7 раза
Элбасвир 50 мг один раз в сутки/гразопревир 200 мг один раз в сутки в течение 13 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,95 раз	↑ в 4,3 раза
Нелфинавир 1250 мг два раза в сутки в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки в течение 28 дней	↑ в 1,74 раза	↑ в 2,2 раза
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,51 раза	↑ в 1,0 раз
Грейпфрутовый сок 240 мл один раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ в 1,37 раза	↑ в 1,16 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,35 раза	↓ в 1,0 раз
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,33 раза	↑ в 1,38 раза

Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ в 1,18 раза	↓ в 0,91 раза
Рифампицин 600 мг один раз в сутки в течение 7 дней (одновременное применение)***	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↑ в 1,02 раза
Циметидин 300 мг четыре раза в сутки в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки в течение 2 недель	↓ в 1,0 раз	↓ в 0,89 раза
Колестипол 10 мг два раза в сутки в течение 28 недель	40 мг один раз в сутки в течение 28 недель	Не установлено	↓ в 0,74** раза
Маалокс ТС® 30 мл один раз в сутки в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки в течение 15 дней	↓ в 0,66 раза	↓ в 0,67 раза
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки в течение 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓ в 0,59 раза	↓ в 1,0 раза
Рифампицин 600 мг один раз в сутки в течение 5 дней (раздельный прием)***	40 мг, однократно	↓ в 0,2 раза	↓ в 0,6 раза

& Представлено отношение типов терапии (одновременное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

* При значительном употреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл–1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 2,5 раз) и/или $C_{\max}$ (до 1,71 раза).

** На основании образца, взятого однократно через 8–16 часов после приема препарата.

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

**** Дозы саквинавира/ритонавира, применявшиеся в данном исследовании, отличаются от дозировок, которые применяются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении, скорее всего, выше,

чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат/Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C _{max} ^{&}
80 мг один раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↓ в 0,89 раза
80 мг один раз в сутки в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки в течение 20 дней	↑ в 1,15 раза	↑ в 1,23 раза
40 мг один раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивные препараты один раз в сутки в течение 2 месяцев: - норэтиндрон 1 мг, - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ в 1,28 раза	↑ в 1,23 раза
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг два раза в сутки/ритонавир 200 мг два раза в сутки в течение 7 дней	↑ в 1,08 раза	↑ в 0,96 раза
10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг два раза в сутки в течение 14 дней	↓ в 0,73 раза	↓ в 0,82 раза
10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки в течение 14 дней	↑ в 0,99 раза	↑ в 0,94 раза

[&] Представлено отношение типов терапии (одновременное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

Особые указания

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических 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) в плазме крови. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении аторвастатина 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 в плазме крови обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови 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 в плазме крови следует контролировать активность АЛТ и АСТ в плазме крови до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ в плазме крови более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы, сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена аторвастатина (см. раздел «Побочное действие»).

Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые употребляют значительное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Аторвастатин - ТАД (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 сывороточной активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию аторвастатином следует прекратить в случае выраженного повышения сывороточной активности КФК при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск развития миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм,

опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации atorvastatina. Применяя atorvastatin в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/вируса гепатита С, летермовиром или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не рекомендуется одновременное применение atorvastatina и фузидовой кислоты, поэтому во время применения фузидовой кислоты рекомендована временная отмена atorvastatina. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль сывороточной активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сообщалось, что в некоторых случаях ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел «Побочное действие»). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Аторвастатин - ТАД следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы.

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. До начала терапии atorvastatinom следует проводить контроль активности КФК в плазме крови в следующих случаях:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе;
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;

- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительном количестве;
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля показателя КФК в плазме крови, учитывая то, что у этих пациентов, как правило, уже имеются факторы, предрасполагающие 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 средствами»).

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

В случае значительного повышения сывороточной активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) не следует начинать терапию аторвастатином.

При применении аторвастатина, 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 состояния скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелое течение острой инфекции, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию аторвастатином следует временно прекратить или полностью отменить.

Отмечены очень редкие случаи развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии во время терапии или при прекращении применения статинов. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия клинически характеризуется стойкой слабостью проксимальных мышц и повышением активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами.

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

Геморрагический инсульт

После специального анализа результатов клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или ТИА в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг в сутки, была выявлена более высокая частота геморрагических инсультов в группе аторвастатина 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 – в группе плацебо). Однако у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг в сутки, 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 крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиваться 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 ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с Национальными 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 (статины), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения концентрации HbA1 и концентрации глюкозы в крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Специальная информация о вспомогательных веществах

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данных о влиянии аторвастатина на способность управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной контурной ячейковой упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Таблетки 30 мг, 60 мг, 80 мг – 2 года.

Таблетки 10 мг, 20 мг, 40 мг – 3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ТАД Фарма ГмбХ, Хайнц-Ломанн-Штрассе 5, 27472 Куксхафен, Германия

Производитель

ООО «КРКА-РУС», 143500, Российская Федерация, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 143500, Российская Федерация, Московская обл., г. Истра,
ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70, факс: +7 (495) 994 70 78