

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Джанкорозова М.К. _____
«_17_»_апреля_____2019 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АТОРВАКОР (ATORVAKOR)

Торговое название

АТОРВАКОР
(ATORVAKOR)

Международное непатентованное название

Аторвастатин

Состав

1 таблетка содержит

Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрата 10,34 мг или 20,68 мг, в пересчете на 100 % безводное вещество аторвастатин 10 мг или 20 мг;

Вспомогательные вещества: кальция карбонат-сорбит (кальция карбонат (Е 170), сорбит (Е 420)), целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, полиэтиленгликоль (макрогол) 6000, коповидон, натрия кроскармелоза, тальк, магния стеарат, Opadry II 85F18422 белый (спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид (Е 171)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторы. Аторвастатин.

Код АТХ С10А А05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Аторвакор представляет собой синтетическое гиполипидемическое лекарственное средство. Аторвастатин является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы. Этот фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат – ранний этап биосинтеза холестерина, который ограничивает скорость его образования.

Аторвакор является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, от которого зависит скорость превращения 3-гидрокси-3-метилглутарил-

кофермента А в мевалонат, вещество-предшественник стеролов, в том числе холестерина. Холестерин и триглицериды циркулируют в кровотоке в комплексе с липопротеинами. Эти комплексы разделяются с помощью ультрацентрифугирования на фракции ЛПВП (липопротеины высокой плотности), ЛППП (липопротеины промежуточной плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности) и ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности). Триглицериды (ТГ) и холестерин в печени включаются в состав ЛПОНП и высвобождаются в плазму крови для транспортировки в периферические ткани. ЛПНП формируются из ЛПОНП и катаболизируются путем взаимодействия с высокоаффинными рецепторами ЛПНП. Клинические и патологоанатомические исследования показывают, что повышенные уровни общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо В) в плазме крови способствуют развитию атеросклероза у человека и являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как повышенные уровни холестерина ЛПВП связаны с пониженным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В экспериментальных моделях у животных аторвастатин снижает уровень холестерина и липопротеинов в плазме путем ингибирования в печени ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина и путем увеличения количества печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП; аторвастатин также уменьшает выработку ЛПНП и количество этих частиц. Аторвастатин снижает уровень холестерина ЛПНП у некоторых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, т.е. у тех, кто редко отвечает на лечение другими гиполипидемическими лекарственными средствами.

Многочисленные клинические исследования показали, что повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В (мембранный комплекс для холестерина ЛПНП) провоцируют развитие атеросклероза. Подобным образом сниженные уровни холестерина ЛПВП (и его транспортного комплекса – апо А) связаны с развитием атеросклероза. Эпидемиологические исследования установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность изменяются прямо пропорционально уровню общего холестерина и холестерина ЛПНП и обратно пропорционально уровню холестерина ЛПВП.

Аторвастатин снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией. Аторвастатин также снижает уровни холестерина ЛПОНП и ТГ, а также предопределяет неустойчивое повышение уровня холестерина ЛПВП и аполипопротеина А-1. Аторвастатин снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, апо В, триглицеридов и ХС-не ЛПВП, а также повышает уровень холестерина ЛПВП у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией. Аторвастатин снижает ХС-ЛППП у пациентов с дисбеталипопротеинемией.

Подобно ЛПНП, липопротеины, обогащенные холестерином и триглицеридами, в том числе ЛПОНП, ЛППП и остальные, также могут способствовать развитию атеросклероза. Повышенные уровни триглицеридов в плазме часто оказываются в триаде с низкими уровнями ХС-ЛПВП и маленькими частичками ЛПНП, а также в сочетании с нелипидными метаболическими факторами риска развития ишемической болезни сердца. Не было последовательно доказано, что общий уровень триглицеридов плазмы как таковой является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца. Кроме того, не было установлено независимого влияния повышения уровня ЛПВП или снижения уровня триглицеридов на риск коронарной и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Аторвастатин, так же как и его некоторые метаболиты, является фармакологически активным у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, которая играет главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза препарата, в отличие от системной концентрации препарата, лучше коррелирует с уменьшением уровня

холестерина ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы препарата следует осуществлять в зависимости от терапевтического ответа (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика.

Всасывание. Аторвастатин быстро абсорбируется после перорального приема и максимальные его концентрации в плазме крови достигаются в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет примерно 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет примерно 30 %. Низкую системную доступность препарата связывают с предсистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или с предсистемной биотрансформацией в печени. Хотя пища уменьшает скорость и степень абсорбции лекарственного средства примерно на 25 % и 9 % соответственно, исходя из показателей C_{max} и AUC, снижение уровня холестерина ЛПНП является подобным независимо от того, принимается Аторвакор с пищей или отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови была ниже (приблизительно на 30 % для C_{max} и AUC), чем при утреннем приеме. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП является одинаковым независимо от времени приема препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение. Средний объем распределения аторвастатина составляет примерно 381 литр. Более 98 % препарата связывается с белками плазмы. Концентрационное соотношение кровь/плазма, которое составляет примерно 0,25, указывает на плохое проникновение препарата в эритроциты. На основании исследований на крысах считается, что Аторвакор способен проникать в грудное молоко человека (см. разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Особенности применения»).

Метаболизм. Аторвастатин интенсивно метаболизируется до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. При исследованиях *in vitro* ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ингибированию аторвастатином. Примерно 70 % циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма аторвастатина цитохромом P450 3A4, что согласуется с повышенными концентрациями аторвастатина в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого изофермента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Экскреция. Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма, однако этот препарат, очевидно, не претерпевает кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови человека составляет приблизительно 14 часов, но период полууменьшения ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 часов из-за вклада активных метаболитов. После перорального приема препарата с мочой выделяется менее 2 % дозы.

Популяции больных

Пациенты пожилого возраста. Концентрация аторвастатина в плазме выше (примерно 40 % для C_{max} и 30 % для AUC) у здоровых лиц пожилого возраста (старше 65 лет), чем у молодых людей. Клинические данные свидетельствуют о большей степени снижения ЛПНП при применении любой дозы препарата у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми людьми (см. раздел «Особенности применения»).

Дети. Фармакокинетические данные относительно группы пациентов детского возраста отсутствуют.

Пол. Концентрация аторвастатина в плазме крови женщин отличается от концентрации в плазме мужчин (примерно на 20 % выше для C_{max} и на 10 % ниже для AUC). Однако нет

клинически значимого различия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении аторвастатина у мужчин и женщин.

Нарушение функции почек. Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме или снижение ХС-ЛПНП, а следовательно, коррекции дозы препарата пациентам с нарушениями функции почек не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Гемодиализ. Несмотря на то, что при участии пациентов с терминальной стадией заболевания почек исследования не проводились, считается, что гемодиализ не повышает значимым образом клиренс препарата Аторвакор, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы.

Печеночная недостаточность. Концентрации аторвастатина в плазме заметно повышены у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Показатели C_{max} и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлда-Пью. У пациентов с заболеванием печени класса В по шкале Чайлда-Пью показатели C_{max} и AUC повышаются примерно 16-кратно и 11-кратно соответственно (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Влияние одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемые препараты и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C_{max} ^{&}
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	↑8,7 раза	↑10,7 раза
#Типранавир 500 мг дважды в сутки/ритонавир 200 мг дважды в сутки, 7 дней	10 мг РД	↑9,4 раза	↑8,6 раза
#Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг РД	↑7,88 раза	↑10,6 раза
#. †Саквинавир 400 мг дважды в сутки/ритонавир 400 мг дважды в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑3,9 раза	↑4,3 раза
#Кларитромицин 500 мг дважды в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	↑4,4 раза	↑5,4 раза
#Дарунавир 300 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑3,4 раза	↑2,25 раза
#Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг РД	↑3,3 раза	↑20 %
#Фосампренавир 700 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑ 2,53 раза	↑2,84 раза
#Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑2,3 раза	↑4,04 раза
#Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	↑74 %	↑2,2 раза
#Грейпфрутовый сок 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг 1 раз в сутки	↑37 %	↑16 %
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	↑51 %	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	↑33 %	↑38 %
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	↑15 %	↓ 12 %
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки,	10 мг 1 раз в сутки	↓ Менее 1 %	↓ 11 %

2 недели	в течение 2 недель		
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, 28 недель	40 мг 1 раз в сутки в течение 28 недель	Не определено	↓ 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	↓ 33 %	↓ 34 %
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓ 41 %	↓ 1 %
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном введении) †	40 мг 1 раз в сутки	↑30 %	↑2,7 раза
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельными дозами) †	40 мг 1 раз в сутки	↓ 80 %	↓ 40 %
#Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	↑35 %	↓ Менее 1 %
#Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	↑3 %	↑2 %
#Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	↑ 2,3 раза	↑2,66 раза

& Данные, представленные как изменение в x раз, представляют собой простое соотношение между случаями одновременного применения препаратов и применения только аторвастатина (т.е. 1-кратный=без изменения). Данные, представленные в % изменения, представляют собой % разницу относительно показателей при применении аторвастатина отдельно (т.е. 0 % = без изменения).

Для получения информации о клинической значимости см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

* Сообщалось о больших повышениях AUC (в 2,5 раза) и/или C_{max} (до 71 %) при избыточном потреблении грейпфрутового сока (750 мл – 1,2 литра в сутки или более).

** Одиночный образец, взятый через 8-16 часов после приема дозы препарата.

† Из-за механизма двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение аторвастатина после применения рифампина связано со значительным снижением концентраций аторвастатина в плазме.

‡ Доза комбинации препаратов саквинавир + ритонавир в этом исследовании не является клинически применяемой дозой. Повышение экспозиции аторвастатина при применении в клинических условиях, вероятно, будет выше, чем то, которое наблюдалось в этом исследовании. Поэтому следует с осторожностью применять препарат в самой низкой необходимой дозе.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Аторвастатин	Одновременно применяемое лекарственное средство и режим дозирования		
	Препарат/доза (мг)	Изменение AUC	Изменение C _{max}
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг 1 раз в сутки	↑3 %	↓ 11 %
80 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней	#Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	↑15 %	↑20 %
40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца – норэтистерон 1 мг – этинилэстрадиол 35 мкг	↑28 %	↑23 %
		↑19 %	↑30 %

10 мг 1 раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	Без изменений	Без изменений
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	↓ 27 %	↓ 18 %
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	Без изменений	Без изменений

Для получения информации о клинической значимости см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Показания к применению

Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний

Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, Аторвакор показан для:

- уменьшения риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшения риска возникновения инсульта;
- уменьшения риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии.

Для пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, препарат Аторвакор показан для:

- уменьшения риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшения риска возникновения инсульта.

Для пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Аторвакор показан для:

- уменьшения риска возникновения нелетального инфаркта миокарда;
- уменьшения риска возникновения летального и нелетального инсульта;
- уменьшения риска проведения процедур реваскуляризации;
- уменьшения риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью;
- уменьшения риска возникновения стенокардии.

Гиперлипидемия

- В дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона).

- В дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке (тип IV по классификации Фредриксона).

- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона), в тех случаях, когда соблюдение диеты является недостаточно эффективным.

- Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (таким как аферез ЛПНП) или если такие методы недоступны.

- В дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков и у девочек после начала менструаций с 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов следующие:

а) холестерин ЛПНП остается ≥ 190 мг/дл или

б) холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл и:

- в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания или
- два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний присутствуют у пациента детского возраста.

Противопоказания

- Активное заболевание печени, которое может включать стойкое повышение уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии.
- Гиперчувствительность к какому-либо из компонентов лекарственного средства.

Способ применения и дозы

Гиперлипидемия (гетерозиготная семейная и несемейная) и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона)

Рекомендуемая начальная доза препарата Аторвакор составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, требующих значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45 %), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозовый диапазон препарата Аторвакор находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающие дозы препарата Аторвакор должны быть подобраны индивидуально, в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и/или после титрования дозы препарата Аторвакор следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (в возрасте 10-17 лет)

Рекомендуемая начальная доза препарата Аторвакор составляет 10 мг/сут; максимальная рекомендуемая доза – 20 мг/сут (дозы препарата превышающие 20 мг, в этой группе пациентов не исследовались). Дозы препарата следует подбирать индивидуально, в соответствии с целью лечения. Корректировку дозы следует проводить с интервалом в 4 недели или более.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Доза препарата Аторвакор для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Аторвакор следует использовать в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферез ЛПНП) или если гиполипидемические методы лечения не доступны.

Одновременная гиполипидемическая терапия

Аторвакор можно использовать с секвестрантами желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует в целом использовать с осторожностью (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек

Заболевания почек не влияют ни на концентрацию в плазме, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении препарата Аторвакор; следовательно, коррекция дозы препарата для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

Дозирование для пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол или определенные ингибиторы протеаз

Следует избегать лечения препаратом Аторвакор пациентов, принимающих циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир+ритонавир), или ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир). Аторвакор следует с осторожностью назначать пациентам с ВИЧ, принимающим лопинавир+ритонавир, и применять в самой низкой необходимой дозе. Пациентам, принимающим кларитромицин, итраконазол, или у пациентов с ВИЧ, принимающих в комбинации саквинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир,

фосампренавир или фосампренавир+ритонавир, терапевтическую дозу препарата Аторвакор следует ограничить дозой в 20 мг, а также рекомендуется проводить необходимые клинические обследования для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы препарата Аторвакор. Для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, лечение препаратом Аторвакор следует ограничить дозой до 40 мг, а также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы препарата Аторвакор (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети.

Безопасность и эффективность применения аторвастатина пациентам в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были изучены в контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 6 месяцев при участии мальчиков-подростков и девочек после начала менструаций. Пациенты, которые получали лечение аторвастатином, имели в целом подобный профиль нежелательных реакций таковому у пациентов, получавших плацебо. Инфекционные заболевания были теми нежелательными явлениями, которые часто наблюдались в обеих группах, независимо от оценки причинно-следственной связи. В этой группе пациентов не исследовались дозы препарата больше 20 мг. В этом узком контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния препарата на рост или половое созревание мальчиков или на длительность менструального цикла у девочек (см. разделы «Побочные реакции», «Способ применения и дозы»). Девочек-подростков следует проконсультировать относительно приемлемым методам контрацепции в течение периода лечения аторвастатином (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Применение в отдельных группах пациентов»).

Аторвастатин не изучали в контролируемых клинических исследованиях, которые бы включали пациентов препубертатного возраста или пациентов младше 10 лет.

Клиническая эффективность препарата в дозах до 80 мг/сут в течение 1 года была оценена в неконтролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в которое были включены 8 пациентов детского возраста (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Побочные реакции

Пять наиболее распространенных побочных реакций у пациентов, получавших лечение аторвастатином, которые приводили к прекращению применения препарата: миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и печеночных ферментов.

Также наблюдались другие побочные реакции: назофарингит, артралгия, диарея, боль в конечностях, инфекция мочевыводящих путей, диспепсия, мышечные спазмы, бессонница, фаринголарингеальная боль.

К другим нежелательным реакциям относят:

со стороны психики: кошмарные сновидения;

со стороны органов слуха и равновесия: шум в ушах;

со стороны мочеполовой системы: лейкоцитозурия;

со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия;

со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия, периферические нейропатии.

со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, рвота, отрыжка, панкреатит, гепатит, холестаза;

со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечно-скелетная боль, боль в суставах, опухание суставов, боль в спине, боль в шее, повышенная утомляемость мышц, миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (иногда осложнена разрывом сухожилия);

со стороны метаболизма и питания: повышение трансаминаз, отклонения от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение активности креатинфосфокиназы, гипергликемия, гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия;

со стороны печени и желчного пузыря: печеночная недостаточность;

со стороны кожи и соединительной ткани: крапивница, кожные высыпания, зуд, алопеция, ангионевротический отек, буллезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз;

со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: боль в горле и гортани, носовое кровотечение;

со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения;

со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилаксия;

со стороны органов зрения: помутнение зрения, нечеткость зрения, нарушение зрения;

общие нарушения: чувство недомогания, астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, пирексия;

изменения результатов лабораторных анализов: отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови, положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не требовали вмешательства или лечения. Это повышение носило дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов.

Наблюдался рост активности креатинкиназы сыворотки, которая более чем в 3 раза превышала верхнюю границу нормы.

Побочные реакции, которые возникли во время клинических исследований: инфекция мочевыводящих путей, сахарный диабет, инсульт.

Опыт пострегистрационного применения аторвастатина.

В течение пострегистрационного применения аторвастатина были обнаружены нижеследующие нежелательные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается на добровольной основе от популяции неизвестной численности, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом препарата.

К нежелательным реакциям, связанным с лечением аторвастатином, независимо от оценки причинно-следственной связи, относятся следующие реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в том числе экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, повышенная утомляемость, разрыв сухожилия, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия и панкреатит.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии, связанной с применением статинов (см. раздел «Особенности применения»).

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных расстройствах (такие как потеря памяти, забывчивость, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов и не относились к категории серьезных нежелательных реакций. Эти проявления были обратимыми после прекращения приема

статинов, с разным временем до начала проявления симптома (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения симптома (медиана продолжительности составила 3 недели).

При применении некоторых статинов были описаны такие побочные явления: расстройство половой функции; исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно во время длительного лечения.

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщалось о нижеприведенных побочных реакциях.

Нарушение функции кровеносной и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Нарушения функции иммунной системы: аллергические реакции, анафилаксия (в том числе анафилактический шок).

Нарушение метаболизма и питания: увеличение массы тела.

Нарушение функции нервной системы: гипестезия, дисгевзия, головная боль.

Расстройства желудочно-кишечного тракта: боль в желудке.

Нарушения функции органов слуха и лабиринта: шум в ушах.

Кожа и подкожная ткань: крапивница.

Нарушение функции скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, боль в спине.

Общие нарушения: боль в груди, периферические отеки, недомогание, усталость.

Изменения результатов лабораторных анализов: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности креатинфосфокиназы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Риск развития миопатии при лечении статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующих доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола) (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Мощные ингибиторы СYP 3A4. Аторвакор метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение препарата Аторвакор с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме (см. таблицу 1 и подробную информацию, приведенную ниже). Степень взаимодействия и усиление действия зависят от изменчивости влияния на СYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СYP3A4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазолом и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавиром, атазанавиром, индинавиром, дарунавиром). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. таблицу 1).

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 3). Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследования взаимодействия лекарственных средств для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют активность СYP3A4, а следовательно одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. После начала лечения ингибитором или

после коррекции его дозы рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента.

Грейпфрутовый сок. Содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP 3A4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме, особенно при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

Кларитромицин. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном его применении в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг дважды в сутки) по сравнению с применением только аторвастатина (см. раздел «Фармакологические свойства»). Поэтому, пациентам, принимающим кларитромицин, следует с осторожностью применять Аторвакор в дозе выше 20 мг (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Комбинация ингибиторов протеаз. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении препарата Аторвакор с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С теллапревиром по сравнению с применением только препарата Аторвакор (см. раздел «Фармакологические свойства»). Поэтому пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ типранавир+ритонавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С теллапревир, следует избегать одновременного применения препарата Аторвакор. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, которые принимают ингибитор протеазы ВИЧ лопинавир+ритонавир, и применять в самой низкой необходимой дозе. У пациентов, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир+ ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавир или фосампренавир+ритонавир, доза препарата Аторвакор не должна превышать 20 мг и применяться с осторожностью (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»). При применении пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, доза препарата Аторвакор не должна превышать 40 мг, а также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга состояния пациентов.

Итраконазол. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении препарата Аторвакор в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. раздел «Фармакологические свойства»). Поэтому относительно пациентов, принимающих итраконазол, следует проявлять осторожность, если доза аторвастатина превышает 20 мг (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Циклоспорин. Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении его в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут по сравнению с применением только аторвастатина (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения препарата Аторвакор и циклоспорина (см. раздел «Особенности применения»).

Медицинские рекомендации по применению взаимодействующих лекарственных средств, приведенны в таблице 3 (см. также разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Таблица 3. Взаимодействие лекарственных средств, связанных с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза

Взаимодействующие препараты	Медицинские рекомендации по применению
Циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (тиранавир+ритонавир), ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир)	Избегать применения аторвастатина
Ингибитор протеазы ВИЧ (лопинавир+ритонавир)	Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе
Кларитромицин, итраконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир+ритонавир*, дарунавир+ритонавир, фосампренавир, фосампренавир+ритонавир)	Не превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки
Ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир) Ингибитор протеазы вируса гепатита С (боцепревир)	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки

*Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе.

Гемфиброзил. В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилом, следует избегать совместного применения препарата Аторвакор с гемфиброзилом (см. раздел «Особенности применения»).

Другие фибраты. Поскольку известно, что риск развития миопатии при лечении ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, Аторвакор следует применять с осторожностью при совместном назначении с другими фибратами (см. раздел «Особенности применения»).

Ниацин. Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц может увеличиваться при применении препарата в комбинации с ниацином, а, следовательно, при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Аторвакор (см. раздел «Особенности применения»).

Рифампин или другие индукторы цитохрома P450 3A4. Одновременное применение препарата с индукторами цитохрома P450 3A4 (такими как эфавиренз, рифампин) может приводить к нестойкому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Из-за механизма двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение препарата Аторвакор с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение препарата после введения рифампина связано со значительным снижением концентраций аторвастатина в плазме.

Дилтиазема гидрохлорид. Одновременный прием аторвастатина (40 мг) и дилтиазема (240 мг) сопровождается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин. В результате проведенных исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

Антациды. Одновременный пероральный прием аторвастатина и суспензии антацидного препарата, содержащего магний и алюминия гидроксид, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови приблизительно на 35 %. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не изменялось.

Колестипол. Концентрация аторвастатина в плазме крови была ниже (примерно на 25 %) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышало эффект, который дает прием каждого из этих препаратов в отдельности.

Азитромицин. Одновременное назначение аторвастатина (10 мг 1 раз в сутки) и азитромицина (500 мг 1 раз в сутки) не сопровождалось изменениями концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспортных белков. Ингибиторы транспортных белков (например циклоспорин) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина

(см. таблицу 1). Влияние подавления накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведение клинического мониторинга эффективности аторвастатина (см. таблицу 1).

Эзетимиб. Применение эзетимиба в качестве монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Таким образом, при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск развития этих явлений увеличивается. Рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Фузидовая кислота. Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидовой кислоты не проводились. Как и при применении других статинов, в постмаркетинговый период при одновременном приеме аторвастатина и фузидовой кислоты наблюдались явления со стороны мышечной системы (в том числе рабдомиолиз). Механизм этого взаимодействия остается неизвестным. Пациенты нуждаются в тщательном наблюдении, может потребоваться временное прекращение лечения аторвастатином.

Дигоксин. При одновременном применении многократных доз препарата Аторвакор и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме повышаются примерно на 20 %. Следует должным образом контролировать состояние пациентов, принимающих дигоксин.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение аторвастатина с пероральными контрацептивами повышало значение АУС норэтистерона и этинилэстрадиола (см. раздел «Фармакологические свойства»). Эти повышения следует принимать во внимание при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей Аторвакор.

Варфарин. Аторвакор не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время при применении пациентам, которые получали длительное лечение варфарином.

Колхицин. При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому следует с осторожностью назначать аторвастатин с колхицином.

Другие лекарственные средства. Клинические исследования показали, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных препаратов и его применение в ходе эстроген-заместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

Особые указания

Скелетные мышцы

Поступали редкие сообщения о случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении аторвастатина и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек может быть фактором риска развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном мониторинге для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

Аторвастатин, как и другие препараты группы статинов, иногда вызывает миопатию, которая определяется болями в мышцах или слабостью мышц в сочетании с повышением показателей креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Одновременное применение высших доз аторвастатина с определенными лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СYP3A4 (например кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ), повышает риск миопатии/рабдомиолиза.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) – аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке, которые

сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия обнаруживает некротизирующую миопатию без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика. Возможность развития миопатии следует рассматривать у любого пациента с диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неясной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры или если признаки и симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема препарата Аторвакор. Лечение препаратом следует прекратить в случае значительного повышения уровня КФК, диагностирования или подозрения на миопатию.

Риск миопатии во время лечения препаратами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, ингибитора протеазы вируса гепатита С теллапревира, комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ, в том числе саквинавир+ритонавир, лопинавир+ритонавир, типранавир+ритонавир, дарунавир +ритонавир, фосампренавир и фосампренавир+ритонавир, а также ниацина или антимикотиков группы азолов. Врачи, которые рассматривают возможность комбинированной терапии препаратом Аторвакор и производными фиброевой кислоты, эритромицином, кларитромицином, комбинациями саквинавир+ритонавир, лопинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавиром, фосампренавир+ритонавир, антимикотиками группы азолов или липидомодифицирующими дозами ниацина, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно мониторить состояние пациентов относительно каких-либо признаков или симптомов боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно на протяжении начальных месяцев терапии и в течение любого из периодов титрования дозы в сторону увеличения любого из препаратов. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме с вышеупомянутыми лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В таких ситуациях может рассматриваться возможность периодического определения КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить случаи тяжелой миопатии.

Сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, при одновременном применении аторвастатина с колхицином, поэтому аторвастатин с колхицином следует назначать с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терапию препаратом Аторвакор следует временно прекратить или полностью отменить любому пациенту с острым серьезным состоянием, указывающим на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например тяжелой острой инфекции, гипотензии, хирургической операции, травмы, тяжелых метаболических, эндокринных и электролитных расстройств, а также неконтролируемых судорог).

Нарушение функции печени

Было показано, что статины, как и некоторые другие гиполипидемические терапевтические средства, связаны с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Может развиться стойкое повышение сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормального диапазона).

Перед тем как начинать терапию препаратом Аторвакор, рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Поступали редкие пострегистрационные сообщения о случаях летальной и нелетальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших препараты группы статинов, в том числе аторвастатин. В случае серьезного

поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой при применении препарата Аторвакор необходимо немедленно прекратить лечение. Если не определена альтернативная этиология, не следует повторно начинать лечение препаратом.

Аторвакор следует с осторожностью назначать пациентам, которые злоупотребляют алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Аторвакор противопоказан при активном заболевании печени или стойком повышении уровней печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. раздел «Противопоказания»).

Эндокринная функция

Сообщалось о повышении уровня HbA1c и концентрации глюкозы в сыворотке натощак при применении ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы, в том числе и аторвастатина.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию надпочечниковых и/или гонадных стероидов. Клинические исследования показали, что аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы и не повреждает надпочечниковый резерв. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовали у достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом препарат влияет и вообще влияет ли на систему половых желез-гипофиз-гипоталамус у женщин в предменопаузальный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Поскольку старший возраст (старше 65 лет) является фактором предрасположенности к миопатии, следует с осторожностью назначать Аторвакор пациентам пожилого возраста.

Печеночная недостаточность

Аторвакор противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая стойкое повышение уровня печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень КК при:

- нарушении функции почек;
- гипофункции щитовидной железы;
- наследственных расстройствах мышечной системы в семейном или личном анамнезе;
- перенесенных в прошлом случаях токсического влияния статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и/или злоупотреблении алкоголем.

Для пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) необходимость проведения указанных мероприятий следует оценивать с учетом наличия других факторов предрасположенности к развитию рабдомиолиза.

Повышение уровня препарата в плазме крови возможно, в частности, в случае взаимодействия (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*») и применения особым популяциям пациентов, в том числе пациентам с наследственными болезнями.

В таких случаях рекомендуется оценивать соотношение рисков и возможной пользы от лечения и проводить клинический мониторинг состояния пациентов. Если до начала лечения уровень КК значительно повышен (превышает ВГН более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

Измерение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии любых возможных альтернативных причин повышения уровня КК, поскольку это может осложнить расшифровку результатов. Если на исходном уровне

наблюдается значительное повышение КК (превышение ВГН более чем в 5 раз), то через 5-7 дней необходимо провести повторное определение для подтверждения результата.

Во время лечения

Пациенты должны знать о необходимости немедленно сообщать о развитии боли в мышцах, судорог или слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

В случае появления этих симптомов во время лечения аторвастатином необходимо определить уровень КК у этого пациента. Если уровень КК значительно повышен (превышает ВГН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

Целесообразность прекращения лечения следует также рассмотреть, если повышение уровня КК не достигает пятикратного превышения ВГН, но симптомы со стороны мышц носят тяжелый характер и ежедневно становятся причиной неприятных ощущений.

После исчезновения симптомов и нормализации уровня КК можно рассмотреть возможность возобновления лечения аторвастатином или начала лечения альтернативным статином при условии применения минимальной возможной дозы препарата и тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК (превышение ВГН более чем в 10 раз) или в случае установления диагноза рабдомиолиза (или подозрения на развитие рабдомиолиза).

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Примерами таких препаратов могут быть мощные ингибиторы СYP3A4 или транспортных белков: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, эритромицином, ниацином и эзетимибом возрастает также риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие лекарственные средства (не взаимодействующие с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

Если необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и соответствующими препаратами, следует тщательно взвесить пользу и риски такого лечения. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина до минимальной. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов.

Не рекомендуется одновременно назначать аторвастатин и фузидовую кислоту, поэтому стоит рассмотреть возможность временной отмены аторвастатина в период лечения фузидовой кислотой.

Интерстициальная болезнь легких

Во время лечения некоторыми статинами (особенно во время длительного лечения) были описаны исключительные случаи развития интерстициальной болезни легких. К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение самочувствия (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае возникновения подозрения на интерстициальную болезнь легких следует прекратить лечение статинами.

Наполнители

В состав препарата Аторвакор входит сорбит. Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать это

лекарственное средство.

Это лекарственное средство содержит меньше 1 ммоль/дозу натрия, то есть практически свободно от натрия.

Терапия липидомодифицирующими препаратами должна быть одним из составляющих компонентов комплексной терапии для пациентов со значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов из-за гиперхолестеринемии. Медикаментозная терапия рекомендуется как дополнение к диете, когда результата от соблюдения диеты, ограничивающей потребление насыщенных жиров и холестерина, а также от применения других немедикаментозных мер было недостаточно. Пациентам с ишемической болезнью сердца или с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца прием препарата Аторвакор можно начать одновременно с соблюдением диеты.

Ограничение применения

Аторвакор не исследовали в условиях, когда основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов является повышение уровня хиломикрон (типы I и V по классификации Фредриксона).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Аторвакор противопоказан беременным и женщинам, которые могут забеременеть. Статины могут наносить вред плоду при применении беременным. Аторвакор можно применять женщинам репродуктивного возраста, только если очень маловероятно, что такие пациентки забеременеют, и если они были проинформированы о потенциальных факторах риска. Если женщина забеременела в период лечения препаратом Аторвакор, следует немедленно прекратить прием препарата и повторно проконсультировать пациентку относительно потенциальных факторов риска для плода и отсутствия известной клинической пользы от продолжения приема препарата во время беременности. При нормальном протекании беременности уровни сывороточного холестерина и триглицеридов повышаются. Прием гиполипидемических лекарственных средств во время беременности не будет иметь полезного эффекта, поскольку холестерин и его производные необходимы для нормального развития плода. Атеросклероз – это хронический процесс, а следовательно, перерыв в приеме гиполипидемических препаратов во время беременности не должен иметь значительного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

Адекватные и хорошо контролируемые исследования применения аторвастатина при беременности не проводились. Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции статинов. При проспективном наблюдении примерно 100 случаев беременностей у женщин, лечившихся другими препаратами группы статинов, частота случаев врожденных аномалий плода, выкидышей и внутриутробных смертей/мертворождений не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Однако это исследование могло только исключить 3-4-кратное повышение риска врожденных аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. В 89 % этих случаев лечение препаратом начиналось до беременности и прекращалось во время I триместра после выявления беременности.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли аторвастатин в грудное молоко человека, однако известно, что небольшое количество другого лекарственного средства этого класса проникает в грудное молоко женщины. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом Аторвакор, не следует кормить грудью (см. раздел «Противопоказания»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Имеет очень незначительное влияние на скорость реакции во время управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Передозировка

Специфического лечения передозировки препаратом Аторвакор нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и при необходимости применять поддерживающие средства. Из-за высокой степени связывания препарата с белками плазмы крови не следует ожидать значительного увеличения клиренса препарата Аторвакор с помощью гемодиализа.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере.

Таблетки по 10 мг: по 3 или 6 блистеров в пачке.

Таблетки по 20 мг: по 3 или 4 блистера в пачке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.