

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АТОРВАКОР®

Торговое название препарата: Аторвакор®

Действующее вещество (МНН): аторвастатин (atorvastatin)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

активное вещество: аторвастатин;

1 таблетка содержит аторвастатина кальция 43,28 мг, или 86,56 мг в пересчете на 100% вещество (что эквивалентно аторвастатину 40 мг, или 80 мг);

вспомогательные вещества: кальция карбонат; лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; полисорбат 80; гидроксипропилцеллюлоза; магния стеарат; Opadry II 85F18422 white (спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид (Е 171)).

Описание: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: C10AA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аторвакор® представляет собой синтетическое гиполипидемическое лекарственное средство. Аторвастатин является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Этот фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат – начальный и лимитирующий этап биосинтеза холестерина.

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.

В экспериментальных моделях у животных аторвастатин снижает уровень холестерина и липопротеинов в плазме крови путем ингибирования в печени ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина и путем увеличения количества печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП; аторвастатин также уменьшает выработку ЛПНП и количество этих частиц.

Аторвастатин, как и его некоторые метаболиты, является фармакологически активным у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, играющая главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза лекарственного средства, в отличие от системной концентрации лекарственного средства, лучше коррелирует с уменьшением уровня ХС-ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы лекарственного средства следует проводить в зависимости от терапевтического ответа (см. «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после перорального приема. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 1–2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность аторвастатина (исходное лекарственное средство) составляет примерно 14 %, а системная биодоступность

ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет примерно 30 %. Низкую системную доступность лекарственного средства связывают с предсистемным клиренсом в слизистой 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 (площадь под кривой «концентрация-время»), снижение уровня ХС-ЛПНП сходно независимо от того, принимается аторвастатин с пищей или отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови была ниже (примерно на 30 % для $C_{\max}$ и AUC), чем при приеме утром. Однако снижение уровня ХС-ЛПНП является одинаковым независимо от времени приема препарата (см. «Способ применения и дозы»).

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет примерно 381 л. Более 98 % лекарственного средства связывается с белками плазмы крови. Концентрационное соотношение кровь/плазма, что составляет примерно 0,25, указывает на плохое проникновение лекарственного средства в эритроциты. На основании данных исследований на животных считается, что аторвастатин способен проникать в грудное молоко человека (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Метаболизм

Аторвастатин интенсивно метаболизируется до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. В исследованиях *in vitro* ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ингибированию аторвастатином. Приблизительно 70 % циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма аторвастатина цитохромом P450 3A4 (CYP 3A4), что согласуется с повышенной концентрацией аторвастатина в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого изофермента (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

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

Особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрация аторвастатина в плазме крови выше (приблизительно 40 % для $C_{\max}$ и 30 % для AUC) у здоровых добровольцев пожилого возраста (возраст от 65 лет), чем у молодых взрослых пациентов. Клинические данные свидетельствуют о большей степени снижения ЛПНП при применении любой дозы препарата у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами (см. «Особые указания»).

Дети. Воображаемый клиренс при пероральном приеме аторвастатина у детей оказался похожим на клиренс у взрослых людей при масштабировании аллометрически по массе тела, поскольку масса тела была единственной значительной ковариатой в популяционной фармакокинетической модели аторвастатина с данными, которые включали детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (возрастом от 10 до 17 лет, n=29), в открытом 8-недельном исследовании.

Пол

Концентрация аторвастатина в плазме крови женщин отличается от концентрации в плазме крови мужчин ($C_{\max}$ примерно на 20 % выше, а AUC на 10 % ниже). Однако нет клинически

значимого отличия в снижении уровня ХС-ЛПНП при применении аторвастатина у мужчин и женщин.

Нарушение функции почек

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови или снижение ХС-ЛПНП, поэтому корректировка дозы препарата пациентам с нарушениями функции почек не требуется (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

Гемодиализ

Хотя исследования с участием пациентов с терминальной стадией заболевания почек не проводились, считается, что гемодиализ не повышает значительно клиренс аторвастатина, поскольку он интенсивно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность

Концентрация аторвастатина в плазме крови заметно повышена у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Показатели $C_{\max}$ и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеваниями печени класса А по шкале Чайлда-Пью. У пациентов с заболеваниями печени класса В по шкале Чайлда-Пью показатели $C_{\max}$ и AUC повышаются примерно в 16 и 11 раз соответственно (см. раздел «Противопоказания»).

Исследование взаимодействия лекарственных средств

Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров, OATP1B1 и OATP1B3 транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется в качестве субстрата эфлюксного транспортера белка резистентности рака молочной железы (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина.

Таблица 1

Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина.

Одновременно применяемые лекарственные средства и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Соотношение AUC ^{&}	Соотношение $C_{\max}$ ^{&}
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	8,69	10,66
#Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/зидонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг, разовая доза	9,36	8,58
#Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней	8,28	22,00
#Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, разовая доза	7,88	10,60
#, †Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/зидонавир 400 мг 2 раза в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,93	4,31
#Элбасвир 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, 13 дней	10 мг, разовая доза	1,94	4,34
#Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 10 дней	40 мг, разовая доза	2,12	1,70

#Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	4,54	5,38
#Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,45	2,25
#Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дней	40 мг, разовая доза	3,32	1,20
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, 10 дней	20 мг, разовая доза	3,29	2,17
#Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,53	2,84
#Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,30	4,04
#Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	1,74	2,22
#Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг 1 раз в сутки	1,37	1,16
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,51	1,00
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	1,33	1,38
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	1,18	0,91
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель	1,00	0,89
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, 28 недель	40 мг 1 раз в сутки в течение 28 недель	не применяется	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл 4 раза в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	0,66	0,67
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	1,01
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном введении) [†]	40 мг 1 раз в сутки	1,12	2,90
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельными дозами) [†]	40 мг 1 раз в сутки	0,20	0,60
#Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,35	1,00
#Феносибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,03	1,02
#Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	2,32	2,66

& Соотношение по методам лечения (одновременное применение лекарственного средства с аторвастатином по сравнению с применением аторвастатина отдельно).

- # Для получения информации о клинической значимости см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Особые указания».
- * Сообщалось о повышении AUC (соотношение AUC до 2,5) и/или C_{max} (соотношение C_{max} до 1,71) при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (750 мл – 1,2 литра в сутки или более).
- ** Соотношение, основанное на единичной выборке, взятой через 8–16 часов после применения дозы.
- † 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 концентрации аторвастатина в плазме крови.
- ‡ Доза комбинации препаратов саквинавир + ритонавир в настоящем исследовании не является клинически применяемой дозой. Повышение экспозиции аторвастатина при применении в клинических условиях, вероятно, будет выше, чем то, что наблюдалось в настоящем 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)	Соотношение AUC	Соотношение C_{max}
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг, однократно	1,03	0,89
80 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней	# Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	1,15	1,20
40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца:		
	– норэтистерон 1 мг – этинилэстрадиол 35 мкг	1,28 1,19	1,23 1,30
10 мг 1 раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	1,08	0,96
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0,73	0,82
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	0,99	0,94

Для ознакомления с клинической значимостью см. раздел «Лекарственные взаимодействия».

Показания к применению

Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых

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 липопротеинов высокой плотности (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 взрослых 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, лекарственное средство Аторвакор® показано для:

- уменьшения риска возникновения инфаркта миокарда;

- уменьшения риска возникновения инсульта.

Для взрослых 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 у взрослых пациентов

- Как дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенный уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня ХС-ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона).
- Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).
- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона) в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективно.
- Для уменьшения общего холестерина и ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферез ЛПНП) или если такие методы лечения недоступны.

У детей

- В качестве дополнения к диете для уменьшения уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП и аполипопротеина В у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов следующие:

а) холестерин ЛПНП остается ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или

б) холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и:

- в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания или
- два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

у пациента детского возраста.

Способ применения и дозы

Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия

Рекомендуемая начальная доза препарата Аторвакор® составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, требующих значительного снижения уровня ХС-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 «Особые указания», «Лекарственные взаимодействия»).

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек

Заболевания почек не влияют ни на концентрацию препарата Аторвакор® в плазме, ни на снижение уровня ХС-ЛПНП, следовательно, коррекция дозы препарата для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. разделы «Особые указания», «Фармакокинетика»).

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

Следует избегать лечения препаратом Аторвакор® пациентов, принимающих циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ (тиранавир + ритонавир), или ингибитор протеазы вируса гепатита С глекапревир + пибрентасвир, или летермовир при одновременном применении с циклоспорином. Пациентам с ВИЧ, принимающим лопинавир + ритонавир, Аторвакор® следует применять в самой низкой необходимой дозе. Пациентам, принимающим кларитромицин, итраконазол, элбасвир + grazопревир, и пациентам с ВИЧ, принимающим в комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир или летермовир, терапевтическую дозу препарата Аторвакор® следует ограничить дозой 20 мг, также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы препарата Аторвакор®. Для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир, лечение препаратом Аторвакор® следует ограничить дозой до 40 мг. При сопутствующем назначении аторвастатина с другими ингибиторами протеаз рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы лекарственного средства Аторвакор® (см. раздел «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Дети

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Безопасность и эффективность применения аторвастатина установлены для детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к диете для снижения общего холестерина, уровня ЛПНП и уровня аполипопротеина В, когда после адекватной попытки диетотерапии зафиксировано:

- холестерин ЛПНП ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или
- холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и
- в семейном анамнезе имеется семейная гиперхолестеринемия или ранние сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой или второй степени или
- имеются два или более других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению аторвастатина подтверждены на основе исследований:

- Плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 6 месяцев с участием 187 юношей и девушек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет. Пациенты, применявшие аторвастатин в дозе 10 мг или 20 мг ежедневно, имели в целом подобный профиль побочных реакций по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В этом узком контролируемом исследовании не было обнаружено значимого влияния лекарственного средства на рост или половое созревание юношей или на длительность менструального цикла у девушек.

- Трехлетнее открытое неконтролируемое исследование с участием 163 детей в возрасте от 10 до 15 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, для которых

подбирали дозу для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП < 130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безопасность и эффективность применения аторвастатина при снижении холестерина ЛПНП обычно соответствуют показателям, наблюдаемым у взрослых пациентов, несмотря на ограничение плана неконтролируемого исследования.

Необходима консультация девушек после начала менструаций по поводу контрацепции, если это уместно для них.

Долгосрочная эффективность терапии аторвастатином, начатой в детстве для уменьшения заболеваемости и смертности во взрослом возрасте, не установлена.

Безопасность и эффективность терапии аторвастатином не установлена для детей младше 10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Клиническая эффективность препарата в дозах до 80 мг в сутки в течение 1 года была оценена в неконтролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в которое было включено 8 детей.

Побочные реакции

В связи с тем, что клинические исследования проводятся в условиях, которые колеблются в широких пределах, частоту возникновения нежелательных реакций, наблюдаемых во время клинических исследований лекарственного средства, нельзя непосредственно сравнивать с показателями, полученными во время клинических исследований другого препарата, и они не могут отражать показатели частоты, наблюдаемой в клинической практике.

В базе данных плацебо-контролируемого клинического исследования аторвастатина среди 16066 пациентов (8755 получали аторвастатин и 7311 получали плацебо; возрастной диапазон 10-93 года, 39% – женщины; 91% – европеоидной расы, 3% – негроидной расы, 2% – монголоидной расы, 4% – другие) с медианой лечения, которая составляла 53 недели, 9,7% пациентов, получавших аторвастатин, и 9,5% пациентов, получавших плацебо, прекратили применение препарата из-за побочных реакций, независимо от причинной связи с препаратом. Зафиксировано пять наиболее распространенных побочных реакций у пациентов, получавших лечение аторвастатином, которые приводили к прекращению применения препарата и встречались с частотой выше, чем в группе плацебо: миалгия (0,7%), диарея (0,5%), тошнота (0,4%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (0,4 %) и печеночных ферментов (0,4 %).

У пациентов, применявших аторвастатин в плацебо-контролируемых исследованиях (n=8755), чаще всего наблюдались такие побочные реакции (частота случаев > 2 % и выше, чем в группе плацебо), независимо от причинной связи: назофарингит (8,3%), артралгия (6,9%), диарея (6,8%), боли в конечностях (6,0%), инфекции мочевыводящих путей (5,7%). В таблице 4 подведена частота клинических побочных реакций, независимо от причинной связи, зарегистрированных у > 2 % пациентов и с частотой выше, чем в группе плацебо, у пациентов, применявших аторвастатин (n=8755), по данным 17 плацебо-контролируемых исследований.

Таблица 4

Клинические побочные реакции, возникающие у > 2% пациентов, применявших аторвастатин в любой дозе и с частотой выше, чем в группе плацебо, независимо от причинной связи (% пациентов).

Побочная реакция*	Любая доза, n=8755	10 мг, n=3908	20 мг, n=188	40 мг, n=604	80 мг, n=4055	Плацебо, n=7311
Назофарингит	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
Артралгия	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Диарея	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Боль в конечностях	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9

Инфекции мочевыводящих путей	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
Диспепсия	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
Тошнота	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Мышечно-скелетная боль	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Мышечные спазмы	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
Миалгия	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Бессонница	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Фаринголарингеальная боль	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

* У > 2 % пациентов, применявших аторвастатин в любой дозе, частота побочных реакции была больше, чем в группе плацебо.

К другим побочным реакциям, о которых сообщалось во время плацебо-контролируемых исследований, относятся:

Общие расстройства: ощущение недомогания, пирексия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечный дискомфорт, отрыжка, метеоризм, гепатит, холестаза.

Со стороны скелетно-мышечной системы: мышечно-скелетная боль, повышенная утомляемость мышц, боль в шее, опухание суставов, тендинопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия).

Со стороны метаболизма и питания: повышение трансаминаз, отклонение от нормы функциональных проб печени; повышение уровня щелочной фосфатазы в крови; повышение активности КФК; гипергликемия.

Со стороны нервной системы: кошмарные сновидения.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение.

Со стороны кожи и ее придатков: крапивница.

Со стороны органов зрения: нечеткость зрения, нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и равновесия: шум в ушах.

Со стороны мочеполовой системы: лейкоцитурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Частоту побочных реакций определяли следующим образом: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не подлежит оценке по имеющимся данным).

Со стороны нервной системы: часто: головная боль; нечасто: головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; редко: периферическая нейропатия; частота неизвестна: миастения гравис.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: запор; нечасто: панкреатит, рвота.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: боль в суставах, боль в спине; редко: миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышцы; очень редко: волчаночноподобный синдром.

Общие расстройства: нечасто: астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость.

Нарушение метаболизма и пищеварения: нечасто: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

Со стороны печени и желчного пузыря: очень редко: печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и соединительной ткани: нечасто: кожная сыпь, зуд, алопеция; редко: 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: часто: боль в горле и гортани.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто: аллергические реакции; очень редко: анафилаксия.

Со стороны органов зрения: нечасто: затуманивание зрения; частота неизвестна: глазная миастения.

Изменения результатов лабораторных анализов: часто: отклонение результатов функциональных проб печени; повышение активности КФК крови; нечасто: 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. Клинически значимое повышение активности трансаминаз сыворотки крови (превышение ВПН более чем в 3 раза) наблюдалось у 0,8 % пациентов, принимавших аторвастатин. Это повышение носило дозозависимый характер и было обратимо у всех пациентов.

У 2,5 % пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдали рост активности КК сыворотки крови, более чем в 3 раза превышавшей ВПН. Это совпадает с наблюдениями при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в процессе клинических исследований. У 0,4 % пациентов, получавших аторвастатин, наблюдался уровень, превышающий ВПН более чем в 10 раз.

Побочные реакции, возникшие во время клинических исследований:

инфекции мочевыводящего тракта, сахарный диабет, инсульт.

В исследовании, которое включало 10305 участников (возрастной диапазон 40-80 лет, 19 % женщин; 94,6 % представителей европеоидной расы, 2,6 % представителей негроидной расы, 1,5 % южно-азиатского происхождения и 1,3 % смешанного происхождения/других), получавших лечение аторвастатином в дозе 10 мг ежедневно (n=5168) или плацебо (n=5137), профиль безопасности и переносимости препарата у пациентов, получавших аторвастатин, был сравним с таковым в группе плацебо в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 3,3 года.

В исследовании, которое включало 2838 пациентов (в возрастном диапазоне 39-77 лет, 32 % женщин; 94,3 % представителей европеоидной расы, 2,4 % южно-азиатского происхождения, 2,3 % афро-карибского происхождения и 1 % других) с сахарным диабетом II типа, получавших лечение аторвастатином в дозе 10 мг в сутки (n=1428) или плацебо (n=1410), не наблюдалось никакой разницы в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами лечения в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 3,9 года. Ни о каких случаях рабдомиолиза не сообщалось.

В исследовании, которое включало 10001 пациента (возрастной диапазон 29-78 лет, 19% женщин; 94,1% представителей европеоидной расы, 2,9% представителей негроидной расы, 1,0% представителей монголоидной расы и 2,0% других) с клинически выраженной ишемической болезнью сердца, получавших аторвастатин в дозе 10 мг в сутки (n=5006) или аторвастатин в дозе 80 мг в сутки (n=4995), наблюдались более серьезные нежелательные реакции и случаи прекращения применения препарата из-за нежелательных реакций в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина (92, 1,8%; 497, 9,9 % соответственно), по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы препарата (69, 1,4%; 404, 8,1% соответственно), в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,9 года. Устойчивые повышения уровня трансаминаз (в 3 раза или более выше верхнего предела нормы, дважды в течение 4-10 дней) наблюдались у 62 (1,3%) лиц, получавших аторвастатин в дозе 80 мг и у 9 (0,2%) лиц, получавших аторвастатин в дозе 10 мг. Повышения уровней КК (в 10 раз или более выше верхнего предела нормального диапазона) были в целом низкими, но были выше в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина (13, 0,3 %), по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы аторвастатина. (6, 0,1%).

В исследовании, которое включало 8888 пациентов (в возрастном диапазоне 26-80 лет, 19 % женщин; 99,3 % представителей европеоидной расы, 0,4% представителей монголоидной расы, 0,3% представителей негроидной расы и 0,04% других), получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут (n=4439) или симвастатин в дозе 20–40 мг в сутки (n=4449), не наблюдалось никаких различий в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами лечения в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,8 года.

В исследовании, которое включало 4731 пациента (возрастной диапазон 21-92 года, 40% женщин; 93,3% представителей европеоидной расы, 3,0% представителей негроидной расы, 0,6% представителей монголоидной расы и 3,1% других) без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, получавших аторвастатин в дозе 80 мг (n=2365) или плацебо (n=2366), в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,9 года наблюдалась более высокая частота случаев устойчивого повышения уровня печеночных трансаминаз (в 3 раза или более выше верхнего предела нормы дважды в течение 4–10 дней) в группе пациентов, получавших аторвастатин (0,9 %), по сравнению с группой плацебо (0,1%). Случаи повышения уровня креатинкиназы (в 10 раз выше верхнего предела нормы) были редкими, но наблюдались чаще в группе пациентов, получавших аторвастатин (0,1%), чем в группе плацебо (0,0%). Сахарный диабет был зарегистрирован как нежелательная реакция у 144 пациентов (6,1%) группы, получавшей аторвастатин, и у 89 пациентов (3,8%) группы плацебо (см. раздел «Особые указания»).

При post-hoc анализе продемонстрировано, что аторвастатин в дозе 80 мг уменьшал частоту ишемического инсульта (218 из 2365, 9,2%, против 274 из 2366, 11,6%) и повышал частоту случаев геморрагического инсульта (55 из 2365, 2,3%, против 33 из 2366, 1,4%) по сравнению с плацебо. Частота случаев летального геморрагического инсульта была сходна между группами (17 случаев в группе аторвастатина по сравнению с 18 случаями в группе плацебо). Частота случаев нелетального геморрагического инсульта была значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин (38 случаев нелетального геморрагического инсульта) по сравнению с группой плацебо (16 случаев нелетального геморрагического инсульта). Оказалось, что пациенты, поступившие в исследование с геморрагическим инсультом в анамнезе, получили повышенный риск геморрагического инсульта (7 (16%) аторвастатин против 2 (4%) плацебо).

Значительных различий между группами лечения по летальности по всем причинам не наблюдалось: 216 (9,1%) в группе, получавшей аторвастатин в дозе 80 мг/сут, против 211 (8,9 %) в группе плацебо. Часть пациентов, умерших от сердечно-сосудистой патологии, была численно меньше в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг (3,3 %), чем в группе плацебо (4,1%). Часть пациентов, умерших не от сердечно-сосудистой патологии, была численно больше в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг (5,0 %), чем в группе плацебо (4,0%).

Побочные реакции при клинических исследованиях применения аторвастатина у детей:

Во время 26-недельного контролируемого исследования у юношей и у девушек после начала менструаций с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (возрастом от 10 до 17 лет) (n=140, 31% – женского пола; 92% – представители европеоидной расы, 1,6% – представители негроидной расы, 1,6% – представители монголоидной расы и 4,8% – представители других этнических групп) профиль безопасности и переносимости аторвастатина в дозе от 10 мг до 20 мг в сутки в качестве дополнения к диете для снижения общего холестерина, уровня ХС-ЛПНП и уровня аполипопротеина В был в целом подобным профилю плацебо.

Опыт пострегистрационного использования препарата.

В течение пострегистрационного применения аторвастатина были обнаружены нижеперечисленные побочные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается на

добровольной основе от популяции неизвестной численности, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением препарата.

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

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

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных расстройствах (потеря памяти, беспмятство, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанных с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов. В общем, они не принадлежали к категории серьезных нежелательных реакций и были обратимы после прекращения приема статинов, имели разное зремя до начала проявления (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения (медиана продолжительности составляла 3 недели).

При использовании некоторых статинов были описаны следующие нежелательные явления: расстройство половой функции; исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно во время длительного лечения.

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщалось о нижеперечисленных побочных реакциях:

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции; анафилаксия (в том числе анафилактический шок).

Нарушение метаболизма и пищеварения: увеличение массы тела.

Со стороны нервной системы: головная боль, гипестезия, дисгевзия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе.

Со стороны органов слуха и лабиринта: шум в ушах.

Со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия; боль в спине; редко: разрыв мышцы; очень редко: волчаночноподобный синдром.

Общие расстройства: боль в груди, периферический отек, недомогание, усталость.

Изменения результатов лабораторных анализов: повышение активности АЛТ; повышение активности КФК крови.

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующих доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов цитохрома P450 3A4 CYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и вируса гепатита С и итраконазола) (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Особые указания»).

Мощные ингибиторы СYP3A4. Аторвакор® метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение препарата Аторвакор® с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 1 и подробную информацию ниже). Степень взаимодействия и усиление действия зависит от влияния на СYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения аторвастатина с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делагирдином, стирепентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазолом, некоторыми противовирусными препаратами для лечения HCV (например, элбасвир/гразопревир) и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавиром, атазанавиром, индинавиром, данавиром). Если невозможно избежать одновременного использования этих лекарственных средств 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 1). 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 ингибируют активность СYP3A4, поэтому одновременное применение этих лекарственных средств с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина и проведения клинического мониторинга состояния пациента. После начала лечения ингибитором или после коррекции дозы также рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента.

Грейпфрутовый сок. Содержит один или более компонентов, которые ингибируют СYP3A4 и могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови, особенно при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

Кларитромицин. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении его в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) по сравнению с применением только аторвастатина (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следовательно, пациентам, принимающим кларитромицин, следует с осторожностью применять Аторвакор® в дозе выше 20 мг (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

Комбинация ингибиторов протеаз. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина с несколькими комбинациями ингибиторов протеаз (см. раздел «Фармакологические свойства»). Пациентам, принимающим типранавир + ритонавир или глекапревир + пибрентасвир, следует избегать одновременного применения препарата Аторвакор®. Пациентам, принимающим лопинавир + ритонавир или симепревир, Аторвакор® следует применять в самой низкой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих саквинавир + ритонавир, даранавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир или элбасвир + гразопревир, доза препарата Аторвакор® не должна превышать 20 мг. При применении пациентам, принимающим нелфинавир, доза препарата Аторвакор® не должна превышать 40 мг, также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга состояния пациентов (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

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

Циклоспорин. Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении лекарственного средства в дозе 10 мг с кларитромицином в дозе 5,2 мг/кг/сутки по сравнению с применением только аторвастатина (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения препарата Аторвакор® и циклоспорина (см. раздел «Особые указания»).

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

Летермовир является ингибитором эфлюксных транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он повышает уровень влияния аторвастатина. Доза лекарственного средства Аторвакор® не должна превышать 20 мг в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Степень косвенных лекарственных взаимодействий CYP3A и OATP1B1/1B3 на сопутствующие лекарственные средства может быть различной при одновременном применении летермовира с циклоспорином. Применение лекарственного средства Аторвакор® не рекомендуется пациентам, принимающим летермовир одновременно с циклоспорином.

Глекапревир и пибрентасвир, элбасвир и grazопревир. Сопутствующее применение глекапревира и пибрентасвира или элбасвира и grazопревира может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенному риску миопатии.

При одновременном применении глекапревира и пибрентасвира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 8,3 раза частично из-за BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирования, поэтому не рекомендуется одновременное применение лекарственного средства Аторвакор® пациентам, которые принимают лекарственные средства, содержащие глекапревир и пибрентасвир.

При одновременном применении элбасвира и grazопревира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 1,9 раза частично из-за BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирования, поэтому доза лекарственного средства Аторвакор® не должна превышать 20 мг в сутки при применении пациентами, которые принимают лекарственные средства, содержащие элбасвир и grazопревир (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

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

Таблица 3

Взаимодействие лекарственных средств, связанных с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза

Взаимодействующие препараты	Медицинские рекомендации по применению
Циклоспорин, типранавир + ритонавир, глекапревир + пибрентасвир, летермовир при одновременном применении с циклоспорином	Избегать применения аторвастатина
Кларитромицин, итраконазол, саквинавир + ритонавир*, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир, элбасвир + grazопроверь, летермовир	Не превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки

Нелфинавир	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки
Лопинавир + ритонавир, симепревир, производные фибринозой кислоты, эритромицин, азольные противогрибковые средства, липидомодифицирующие дозы ниацина, колхицин	Применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе

*Применять в самой низкой 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 «Особые указания»).

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

Ниацин. Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц увеличивается при применении лекарственного средства Аторвакор® в комбинации с ниацином, поэтому при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы данного лекарственного средства (см. раздел «Особые указания»).

Рифампин или другие индукторы цитохрома P450 3A4. Одновременное применение препарата с индукторами цитохрома P450 3A4 (такими как эфавиренз, рифампин) может привести к неустойчивому 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 концентрации аторвастатина в плазме крови.

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

Циметидин. В ходе исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не обнаружено.

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

Колестипол. Концентрация аторвастатина в плазме крови была ниже (соотношение концентрации аторвастатина 0,74) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышало эффект от приема каждого из этих препаратов отдельно.

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

Ингибиторы транспорта. Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин, леретемозир) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина (см. таблицу 1). Влияние угнетения накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снизить дозу и провести клинический мониторинг эффективности аторвастатина (см. таблицу 1).

Эзетимиб. Применение эзетимиба как 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. При одновременном применении фузидовой кислоты со статинами может повышаться риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза. Механизм этого взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим, или обоих видов одновременно) до сих пор неизвестен. Зафиксированы случаи рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших комбинацию этих препаратов. Если необходимо применение фузидовой кислоты, следует прекратить применение аторвастатина на весь период применения фузидовой кислоты (см. раздел «Особые указания»).

Дигоксин. При одновременном применении многократных доз лекарственного средства Аторвакор® и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются (см. раздел «Фармакокинетика»). 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»). Это повышение следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщин, принимающих Аторвакор®.

Варфарин. Аторвакор® не оказывал клинически значимого влияния на протромбиновое время при применении пациентами, получавшими 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.

Прочие лекарственные средства. Клинические исследования показали, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных препаратов и его применение в процессе эстрогенозаместительной терапии не сопровождается клинически значимыми побочными эффектами. Исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами 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 нарушений функции почек может являться фактором риска развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

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

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротической миопатии (ИОНМ) – аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия выявляет некротическую миопатию без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать у любого пациента с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неизвестной этиологии, особенно если это

сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры, или если симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема лекарственного средства Аторвакор®. Лечение препаратом следует прекратить при значительном повышении уровня КФК, диагностировании или подозрении на миопатию.

Риск миопатии при использовании лекарственных средств этого класса повышается при одновременном применении лекарственных средств, указанных в таблице 3. Врачи, рассматривающие возможность комбинированной терапии препаратом Аторвакор® и любым из этих препаратов, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно следить за состоянием пациентов в отношении каких-либо симптомов боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в течение начальных месяцев терапии и в период 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 «Лекарственные взаимодействия»). В таких ситуациях может рассматриваться необходимость периодического определения КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить случаи тяжелой миопатии.

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 электролитических расстройств, а также неконтролируемых судорог).

Нарушение функции печени.

Было показано, что статины, как и другие гиполипидемические терапевтические средства, связаны с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Устойчивое повышение (более чем в 3 раза выше верхнего предела нормального диапазона, возникшее 2 раза или более) уровня сывороточных трансаминаз наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин во время клинических исследований. Частота этих отклонений от нормы составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 % для доз препарата 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг соответственно.

Во время клинических исследований у одного пациента развилась желтуха. Повышенные показатели функциональных проб печени (ФПП) у других пациентов не были связаны с желтухой или другими клиническими симптомами. После уменьшения дозы, перерыва в применении препарата или прекращения его применения уровни трансаминаз возвращались к уровням перед лечением или приблизительно к этим уровням без негативных последствий. 18 из 30 пациентов с устойчивым повышением показателей ФПП продолжали применение аторвастатина в меньших дозах.

Перед началом применения лекарственного средства Аторвакор® рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и повторно делать анализы в случае клинической необходимости. Поступали редкие пострегистрационные сообщения о случаях летальной и нелетальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших препараты группы статинов, включая аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время применения препарата Аторвакор® необходимо немедленно прекратить лечение. Если не определена альтернативная этиология, не следует повторно начинать лечение препаратом. Аторвакор® следует с осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Лекарственное средство противопоказано при активном заболевании печени или устойчивом повышении уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. «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 в плазме крови и не нарушает адреналовый резерв. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовалось у достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом препарат влияет и вообще влияет ли на систему «половые железы – гипофиз – гипоталамус» у женщин в предменопаузный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственного средства группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, таких как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Применение пациентам с недавними случаями инсульта или транзиторной ишемической атаки

При post-hoc анализе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Предотвращение инсульта путем резкого уменьшения уровня холестерина), во время которого аторвастатин в дозе 80 мг в противовес плацебо применяли 4731 пациенту без ишемической болезни сердца, которые имели в анамнезе случаи инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение предыдущих 6 месяцев, наблюдалась большая частота случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 случаев, 2,3% в группе аторвастатина по сравнению с 33 случаями, 1,4 % в группе плацебо; СР: 1,68, 95 % ДИ: 1,09, 2,59; $p=0,0168$). Частота случаев летального геморрагического инсульта была сходной во всех группах лечения (17 и 18 для групп аторвастатина и плацебо соответственно). Частота случаев нелетального геморрагического инсульта была значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин (38, 1,6 %), по сравнению с группой плацебо (16, 0,7 %). Некоторые начальные характеристики, в том числе наличие случаев геморрагического и лакунарного инсульта при включении в исследование, ассоциировались с более высокой частотой случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших аторвастатин (см. раздел «Побочные реакции»).

Среди 39828 пациентов, получавших аторвастатин в клинических исследованиях, 15813 (40 %) пациентов были в возрасте от 65 лет, а 2800 (7 %) пациентов были в возрасте от 75 лет. Не наблюдалось никакого общего различия в безопасности и эффективности препарата между этими пациентами и младшими пациентами, так же, как не было зарегистрировано никаких различий в ответе на лечение между пациентами пожилого возраста и младшими пациентами согласно другому клиническому опыту, однако нельзя исключить большую чувствительность некоторых старших пациентов. Поскольку пациенты в возрасте от 65 лет подвержены миопатии, следует с осторожностью назначать им Аторвакор®.

Печеночная недостаточность

Аторвакор® противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени, включая устойчивое повышение уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Противопоказания»).

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с предрасположенностью к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень креатинкиназы (КК) при:

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

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

Повышение уровня лекарственного средства в плазме крови возможно, в частности, при взаимодействии (см. раздел «Лекарственные взаимодействия») и при применении 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 верхний предел нормы (ВПН) более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

Измерение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня КК, поскольку это может осложнить расшифровку результатов. Если на исходном уровне наблюдается значительное повышение КК (превышение ВПН 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 когда они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. При появлении этих симптомов во время лечения atorvastатином необходимо определить уровень КК у этого пациента. Если уровень КК значительно повышен (превышает ВПН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

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

После исчезновения симптомов и нормализации уровня КК можно рассмотреть возможность восстановления лечения atorvastатином или начала лечения альтернативным статинем при условии применения минимальной возможной дозы лекарственного средства и тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Лечение atorvastатином следует прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК (превышение ВПН 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 atorvastатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию atorvastатина в плазме крови. Примерами таких лекарственных средств могут являться мощные ингибиторы CYP3A4 или транспортных белков: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, даравир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, боцепревиром, эритромицином, ниацином и эзетимибом, талапревиром или с комбинацией талапревер/ритонавир также возрастает риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие лекарственные средства (не взаимодействующие с atorvastатином) вместо вышеупомянутых.

Если необходимо проводить одновременное лечение atorvastатином и упомянутыми препаратами, следует тщательно взвесить пользу и риски такого лечения. Если пациенты принимают лекарства, повышающие концентрацию atorvastатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу atorvastатина до минимальной. Кроме того, при применении мощных ингибиторов CYP3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы atorvastатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Аторвастатин нельзя назначать одновременно с фузидовой кислотой, которую применяют системно, или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. Пациентам, которым системное применение фузидовой кислоты считается необходимым, лечение статинами следует приостановить на весь период применения фузидовой кислоты. У пациентов, получавших фузидовую кислоту и статины в комбинации, были зарегистрированы случаи рабдомиолиза, в том числе летальные (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Пациенту следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения каких-либо симптомов слабости, боли или болезненной чувствительности в мышцах.

Терапию статинами можно продолжить через 7 дней после получения последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных обстоятельствах, когда требуется длительное системное применение фузидовой кислоты, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения препарата Аторвакор® и фузидовой кислоты следует рассматривать только в индивидуальном порядке и осуществлять под тщательным наблюдением врача.

Интерстициальная болезнь легких

Во время лечения некоторыми статинами (особенно при длительном лечении) 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). При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить лечение статинами.

Наполнители

В состав препарата Аторвакор® входит лактоза. При установлении непереносимости некоторых сахаров необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Лекарственное средство Аторвакор® содержит менее 1 ммоль/дозу натрия, т.е. практически свободное 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 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 было повышение уровня хиломикронов (типы I и V по классификации Фредриксона).

В редких случаях сообщалось, что статины индуцируют «de novo» или обостряют уже существующую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел «Побочные действия»). При обострении симптомов следует прекратить прием лекарственного средства Аторвакор. Сообщалось о рецидивах при повторном применении того же или другого статина.

Ограничения к применению пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность терапии аторвастатином не установлена для детей младше 10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Аторвакор® противопоказан беременным женщинам, поскольку не установлена безопасность его применения беременным и нет явной пользы приема липидоснижающих

препаратов во время беременности. Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, возможно, синтез других биологически активных веществ, которые являются производными холестерина, Аторвакор® может негативно влиять на плод. Прием лекарственного средства Аторвакор® следует прекратить, как только установлена беременность (см. раздел «Противопоказания»).

Расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей для указанной популяции неизвестен. В общей популяции США расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей при клинически признанных беременностях составляет 2–4 % и 15–20 % соответственно.

Контрацепция

Лекарственное средство Аторвакор® может наносить вред плоду при применении беременной женщиной. Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о необходимости эффективной контрацепции при применении настоящего лекарственного средства.

Клинические данные

Ограниченные опубликованные данные обсервационных исследований, метаанализов и клинических случаев применения аторвастатина кальция не показали повышенного риска возникновения серьезных врожденных мальформаций или выкидышей.

Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Проспективное наблюдение примерно 100 случаев беременности у женщин, лечившихся симвастатином или ловастатином, показало, что частота случаев врожденных аномалий плода, выкидышей и внутриутробных смертей/мертворождений не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Количество случаев достаточно, чтобы исключить ≥ 3 –4-кратное повышение врожденных аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. У 89 % беременных, за которыми вели проспективное наблюдение, лечение препаратом начиналось до беременности и прекращалось во время I триместра после выявления беременности.

Период кормления грудью

Аторвакор® противопоказан во время кормления грудью. Отсутствует информация о влиянии препарата на ребенка, кормящегося грудью, или на лактацию. Неизвестно, проникает ли аторвастатин в грудное молоко, однако было показано, что другое лекарственное средство этого класса попадает в грудное молоко; аторвастатин присутствует в молоке крыс. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у грудных детей, 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

Лекарственное средство оказывает очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе 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.

Форма выпуска

Таблетки по 40 мг: №30 (10x3) в блистерах вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке.

Таблетки по 80 мг: №30 (6x5) в блистерах вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года.

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Наименование и адрес организации принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане.

100170 Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелилар 12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел: +998 (71) 235-77-13, +998 (71) 235-67-05