

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АТОРВАСТАТИН-ФП

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Аторвастатин-ФП

Международное непатентованное наименование: Аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: аторвастатин кальция (в пересчете на аторвастатин) — 10,85 мг (10,00 мг), 21,70 мг (20,00 мг) или 43,40 мг (40,00 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кальция карбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, гипролоза, магния стеарат, полисорбат 80.

Пленочная оболочка: готовое пленочное покрытие [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол, титана диоксид, тальк].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета; на поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

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

Код АТХ: C10AA05.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

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

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего ХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеинов очень низ-

кой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Аторвастатин снижает концентрации ХС и ХС-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез ХС в печени и увеличивая число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ХС-ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование ХС-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает концентрацию ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

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

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В, ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП.

У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛППП).

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП при лечении аторвастатином (10–80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1–8,7 % и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29–44 % и 37–55 %, соответственно.

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16 % после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, — на 26 % (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертности (у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет).

Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторваста-

тина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает относительный риск развития коронарных осложнений (ишемической болезни сердца (ИБС) с летальным исходом и нефатальный ИМ на 36 %, общие сердечно-сосудистые осложнения на 29 %, фатальный и нефатальный инсульт на 26 % (исследование аторвастатина у пациентов с АГ и факторами риска (ASCOTLLA)).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает относительный риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляризации, инсульт) на 37 %, ИМ (фатальный и нефатальный) на 42 %, инсульт (фатальный и нефатальный) на 48 % вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП (исследование аторвастатина при сахарном диабете 2 типа (CARDS)).

Атеросклероз

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

Повторный инсульт

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

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает относительный риск развития больших сердечно-сосудистых событий на 22 %, нефатального ИМ (не связанного с процедурами реваскуляризации) на 22 %, фатального и нефа-

тального инсульта на 25 % (сравнение высокоинтенсивной терапии аторвастатином и терапии умеренной интенсивности у пациентов с ИБС (по данным исследования TNT)).

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови составляет 1–2 ч. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (C_{max}) на 20 % выше, а площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) — на 10 % ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95–99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность — около 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы — около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 и 9 %, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), однако снижение ХС-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC, примерно, на 30 %), чем после приема в утреннее время, снижение концентрации ХС-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, то есть аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов β -окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором

изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночно-го и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечнo-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70 % определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20–30 ч благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OATP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока множественной лекарственной устойчивости 1 (МЛУ1) и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6–17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией ХС-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 или 10 мг или таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 10 или 20 мг 1 раз в сутки, соответственно. Единственная значительная ковариата в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХС-ЛПНП и ХС.

Недостаточность функции почек

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

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

Недостаточность функции печени

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение $C_{\max}$ ^{&}
Циклоспорин 5,2 мг/кг в сутки, постоянная доза	10 мг 1 раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	↑ в 10,7 раза
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 9,4 раза	↑ в 8,6 раза
Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	↑ в 8,3 раза	↑ в 22,0 раза
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 раза
Элбасвир в дозе 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, в течение 13 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,95 раза	↑ в 4,3 раза

Препарат, дозировка		Аторвастатин	
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,3 раза	↑ в 2,7 раза
Симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,12 раза	↑ в 1,7 раза
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	↑ в 4,7 раза
* Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней	40 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	↑ в 4,3 раза
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг 1 раз в сутки, в течение 8 дней	↑ в 4,5 раза	↑ в 5,4 раза
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,4 раза	↑ в 2,2 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ в 3,3 раза	↑ в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	↑ в 2,8 раза
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	↑ в 4,0 раза
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 1,74 раза	↑ в 2,2 раза
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 3,29 раза	↑ в 2,17 раза
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ в 1,37 раза	↑ в 1,16 раза
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,51 раза	↑ в 1,00 раза
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,33 раза	↑ в 1,38 раза
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ в 1,18 раза	↑ в 0,91 раза
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг 1 раз в сутки, в течение 2 недель	↓ в 1,00 раза	↓ в 0,89 раза
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 24 недель	40 мг 1 раз в сутки, в течение 8 недель	Не установлено	↓ в 0,74** раза
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 15 дней	↓ в 0,66 раза	↓ в 0,67 раза
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг, в течение 3 дней	↓ в 0,59 раза	↓ в 1,01 раза

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение) [†]	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием) [†]	40 мг, однократно	↓ в 0,20 раза	↓ в 0,60 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,35 раза	↓ в 1,00 раза
Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↑ в 1,02 раза

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

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

** на основании образца, взятого однократно через 8–16 ч после приема препарата;

[†] так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин одновременно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови;

[‡] дозы саквинавира/ритонавира, применявшиеся в данном исследовании отличаются от дозировок, которые используются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат/Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение $C_{\max}$ ^{&}
80 мг 1 раз в сутки, в течение 15 дней	Антипирин 600 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↓ в 0,89 раза
80 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, в течение 20 дней	↑ в 1,15 раза	↑ в 1,20 раза
40 мг 1 раз в сутки, в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, в течение 2 месяцев - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ в 1,28 раза	↑ в 1,23 раза

10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	↑ в 1,08 раза	↑ в 0,96 раза
10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↓ в 0,73 раза	↓ в 0,82 раза
10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↑ в 0,99 раза	↑ в 0,94 раза

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

Показания к применению

Гиперхолестеринемия:

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего ХС, ХС-ЛПНП, апо-В и ТГ у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный вариант) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;
- для снижения повышенного общего ХС, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, ИМ, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции.

ции;

- возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет);
- одновременное применение с фузидовой кислотой;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Аторвастатин противопоказан при беременности.

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Применение препарата Аторвастатин-ФП противопоказано у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции.

Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию.

Период грудного вскармливания

Аторвастатин противопоказан в период грудного вскармливания. Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

Способ применения и дозы

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

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

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

Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию.

Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг.

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

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Аторвастатин-ФП составляет 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации ХС-ЛПНП на 18–45 %).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

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

Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза — 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости.

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

Недостаточность функции печени

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

Недостаточность функции почек

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

Пациенты пожилого возраста

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

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибrentасвир доза препарата Аторвастатин-ФП не должна превышать 10 мг в сутки (см. раздел «Особые указания»).

Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ, ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином, итраконазолом и летермовиром.

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

Побочное действие

Классификация побочных реакций по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в т.ч. отдельные сообщения, частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко — тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто — аллергические реакции; очень редко — анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто — гипергликемия; нечасто — гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия; частота неизвестна — сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе).

Нарушения психики: нечасто — «кошмарные» сновидения, бессонница; частота неизвестна — депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто — головная боль; нечасто — головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия; редко — периферическая нейропатия; частота неизвестна — потеря или снижение памяти, миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — возникновение «пелены» перед глазами; редко — нарушение зрения, частота неизвестна — глазная миастения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — шум в ушах; очень редко — потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — боль в горле, носовое кровотечение; частота неизвестна — единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея; нечасто — рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — гепатит; редко — холестаз; очень редко — вторичная почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, алопеция; редко — ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли; нечасто — боль в шее, мышечная слабость; редко — миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия); частота неизвестна — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — импотенция; очень редко — гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК); нечасто — лейкоцитурия; частота неизвестна — повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1).

Дети

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

Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом Аторвастатин-ФП нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активность КФК. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки) или ингибиторов изофермента СYP3A4/транспортного белка (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств — производных азола) повышается риск миопатии (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента СYP3A4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом СYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента СYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент СYP3A4.

Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента СYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует, по возможности, избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы аторвастатина.

Умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и аторвастатина не проводились. Известно, что

и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и одновременное применение этих препаратов с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. В связи с этим, рекомендуется снизить максимальную дозу аторвастатина и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора.

Гемфиброзил/фибраты

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

Эзетимиб

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

Эритромицин/klarитромицин

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

Ингибиторы протеаз

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

Дилтиазем

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

Циметидин

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

Итраконазол

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

Грейпфрутовый сок

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

Ингибиторы транспортного белка

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

Одновременное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7) (см. раздел «Фармакокинетика»). Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, протеина, ассоциированного с МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел «Фармакокинетика»). Летермовир является ингибитором транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он усиливает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Величина опосредованных лекарственных взаимодействий изофермента CYP3A и транспортеров OATP1B1/1B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром одновременно с циклоспорином.

Элбасвир и grazoprevir являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, MUG1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Индукторы изофермента CYP3A4

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

Антациды

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

Феназон

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

Колестипол

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

Дигоксин

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг в сутки концентрация дигоксина увеличивалась (изменение AUC: 1,15). Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.

Азитромицин

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

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение концентрации норэтистерона (изменение AUC: 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC: 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

Терфенадин

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

Варфарин

В клиническом исследовании у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином, при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 с в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить так же, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами.

Колхицин

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

Амлодипин

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых испытуемых, одновременное

применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1,18).

Фузидовая кислота

Во время постмаркетинговых исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых использование фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Другая сопутствующая терапия

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

Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, фосампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Особые указания

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10, 20, 40 и 80 мг

составляла 0,2, 0,2, 0,6 и 2,3 %, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Аторвастатин-ФП или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Аторвастатин-ФП (см. раздел «Побочное действие»).

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

При необходимости совместного применения с летермовиром доза препарата Аторвастатин-ФП не должна превышать 20 мг в сутки.

Не рекомендуется назначать препарат Аторвастатин-ФП пациентам, принимающим комбинацию препаратов летермовир/циклоsporин.

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших аторвастатин, отмечалась миалгия (см. раздел «Побочное действие»). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию препаратом Аторвастатин-ФП следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетика»). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 — основной изофермент печени, участвующий

ций в биотрансформации аторвастатина. Применяя препарат Аторвастатин-ФП в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не рекомендуется одновременное использование аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторинговое наблюдение не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

До начала лечения

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

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе;
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах;
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как, взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

При применении аторвастатина, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Аторвастатин-ФП следует временно прекратить или полностью отменить.

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

Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL)

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

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или ТИА в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг в сутки, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатина против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе аторвастатина против 2-х в группе плацебо). Однако, у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг в сутки, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204).

Сахарный диабет

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

Интерстициальное заболевание легких

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

Эндокринная функция

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в т.ч. и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1) и концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данных о влиянии препарата Аторвастатин-ФП на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако,

учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

Форма выпуска

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

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке).

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

АО «Фармпроект», Россия,

192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А.

Телефон/факс: +7 (812) 331 93 10

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Фармпроект», Россия,

192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А.

Телефон/факс: +7 (812) 331 93 10