

УТВЕРЖДЕНО

Приказ Министерства
здравоохранения Украины

15.08.13 № 128

Регистрационное удостоверение

№ UA/7646/01/01

UA/7646/01/02

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

АТОРВАКОР (ATORVAKOR)

Состав:

действующее вещество: atorvastatin;

1 таблетка содержит аторвастатина кальция тригидрата 10,34 мг или 20,68 мг, в пересчете на 100 % безводное вещество аторвастатин 10 мг или 20 мг;

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

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Гиполипидемические препараты. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Код АТС С10А А05.

Клинические характеристики.

Показания.

Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина Б, триглицеридов, с целью повышения холестерин-липопротеинов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготная семейная и ненаследственная гиперхолестеринемия), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (Фредриксоновский тип IIa и IIb), повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови (Фредриксоновский тип IV) и больных с дисбеталипопротеинемией (Фредриксоновский тип III) в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта.

Для снижения уровня общего холестерина и Х-ЛНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией при неэффективности диеты и других немедикаментозных средств.

Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемии, но имеющим несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень Х-ЛВП или наличие в семейном анамнезе информации о сердечно-сосудистых заболеваниях в молодом возрасте с целью:

- снижения риска фатальных проявлений ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда;
- снижения риска возникновения инсульта;
- снижения риска возникновения стенокардии и необходимости проведения процедур реваскуляризации миокарда.

У пациентов с клиническими симптомами коронарных заболеваний аторвастатин показан для:

- снижения риска развития нефатального инфаркта миокарда;
- снижения риска развития фатального и нефатального инсульта;
- снижения риска при проведении процедур реваскуляризации;
- снижения риска госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности;
- снижения риска возникновения стенокардии.

КОНТРОЛЬНИЙ

Дети (10-17 лет)

Аторвакор назначается как дополнение к диете для снижения уровня общего холестерина, холестерин-липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина Б у мальчиков и девочек в постменархиальный период, в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, даже при условии соблюдения адекватной диеты, если:

а) уровень Х-ЛНП остается $\geq 1,9$ г/л или

б) уровень Х-ЛНП остается $\geq 1,6$ г/л и:

- в семейном анамнезе имеет место возникновение сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте;
- у больных детей имеет место два или более других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Противопоказания.

Аторвакор противопоказан пациентам при гиперчувствительности к какому-либо компоненту препарата, при заболеваниях печени в острой фазе или при стойком повышении (неизвестного генеза) уровней трансаминаз в сыворотке крови в три или более раз, женщинам репродуктивного возраста, не использующим эффективные методы контрацепции.

Способ применения и дозы.

Перед началом терапии Аторвакором необходимо попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью адекватной диетотерапии, повышенной физической активности, снижением массы тела у больных ожирением и провести лечение других сопутствующих заболеваний.

Лечение проводят на фоне холестерин-снижающей диеты. Препарат назначать в дозе 10-80 мг 1 раз в сутки ежедневно, в любой период дня в одно и то же время, независимо от приема пищи. Начальную и поддерживающую дозу подбирать индивидуально с учетом исходных уровней холестерина ЛПНП, цели терапии и эффективности. Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг. При необходимости дозу повышают постепенно с интервалом 2-4 недели и больше, контролируя уровень липидов плазмы крови. Максимальная суточная доза – 80 мг.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия. Достаточно принимать 10 мг однократно ежедневно. Эффективность лечения становится заметной через 2 недели, достигая максимума на 4-ой неделе. Эффект сохраняется при продолжительном лечении.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. В большинстве случаев результат достигается применением 80 мг Аторвакора 1 раз в сутки, при этом холестерин ЛПНП может снижаться от 18 % до 45 %.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у детей 10-17 лет. Аторвакор назначать в дозе 10 мг один раз в сутки ежедневно. Максимальная доза составляет 20 мг один раз в сутки ежедневно. Доза может быть индивидуально подобрана в соответствии с задачами терапии; коррекция дозы возможна с интервалом 4 недели и более.

Применение для лечения пациентов с печеночной недостаточностью. См. раздел «Противопоказания» и «Особенности применения».

Применение для лечения пациентов с почечной недостаточностью. Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина или снижение уровня Х-ЛНП в плазме крови. Таким образом, нет потребности в коррекции дозы.

Применение для лечения пожилых пациентов. Разницы в безопасности, эффективности или достижении цели в лечении гиперхолестеринемии у пожилых пациентов и пациентов других возрастных групп нет.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами. Если есть необходимость одновременного применения аторвастатина и циклоспорина, доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Особенности применения» – влияние на скелетные мышцы и раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» – ингибиторы переноса).

КОНТРОЛЬНЫЙ

Побочные реакции.

Аторвакор обычно хорошо переносится. Побочные эффекты в большинстве случаев легкой степени тяжести и временные.

Нарушения со стороны обмена веществ: гипогликемия, гипергликемия, анорексия, увеличение массы тела, сахарный диабет.

Психические расстройства: бессонница, ночные кошмары, депрессия.

Нарушения со стороны центральной нервной системы: головная боль, периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия, амнезия, головокружение, дисгевзия, инсульт.

Нарушения со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения: боль в горле и в гортани, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны пищеварительного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, отрыжка, запор, метеоризм, панкреатит, рвота.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, холестатическая желтуха, холестаза, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: миалгия, миопатия, миозит, судороги мышц, мышечные спазмы, слабость мышц, тендинопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия), рабдомиолиз, артралгия, отеки в суставах, боль в шее, боль в спине, боль в конечностях.

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, зуд, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, булезные высыпания, крапивница.

Нарушения со стороны репродуктивной системы: расстройства половой функции, импотенция.

Расстройства репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Нарушения со стороны мочевыводящего тракта: инфекция мочевыводящего тракта.

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции (включая анафилаксию), ангионевротический отек, анафилактический шок.

Нарушения со стороны органов слуха: шум в ушах, потеря слуха.

Нарушения со стороны органов зрения: нечеткость зрения, нарушения зрения.

Инфекции и инвазии: назофарингит.

Повреждения, отравления и осложнения процедур: разрыв сухожилия.

Общие проявления: астения, боль в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, утомляемость, лихорадка.

Нарушения со стороны лабораторных показателей: отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), повышение активности аланин-аминотрансферазы, позитивный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдали повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не требовали вмешательства или лечения.

Клинически значимое повышение активности трансаминаз сыворотки (превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза) наблюдали у 0,8 % пациентов, принимавших аторвастатин.

Это повышение носит дозозависимый характер и обратимо у всех пациентов. У 2,5 % пациентов, принимающих аторвастатин наблюдается повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки, что более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

Это совпадает с наблюдениями касательно других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в клинических исследованиях. У 0,4 % пациентов, получавших аторвастатин, наблюдались уровни, превышавшие верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 10 раз.

В исключительных случаях возможно возникновение интерстициальной болезни легких, особенно во время длительного лечения.

В исключительных случаях возможно возникновение интерстициальной болезни легких, особенно во время длительного лечения.

Дети 10-17 лет.

У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдались побочные реакции, подобные тем, которые наблюдались у пациентов, получавших плацебо. Наиболее распространенными побочными проявлениями, если не принимать во внимание причинно-следственную связь, были инфекции. Исходя из доступных данных, считают, что частота, тип и степень тяжести

КОНТРОЛЬНЫЙ

нежелательных реакций у детей будут такими же, как у взрослых. Опыт по безопасности препарата при длительном его использовании у детей на сегодняшний день ограничен.

Передозировка.

Симптомы: миопатия (рабдомиолиз), нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея.

Лечение: при возникновении тошноты, рвоты, диареи промывают желудок, назначают симптоматическое лечение. Специфический антидот отсутствует. Учитывая существенное связывание с белками плазмы гемодиализ не эффективен.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат противопоказан женщинам в период беременности или кормления грудью. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции. Аторвакор назначают женщинам репродуктивного возраста только в том случае, когда вероятность забеременеть очень низкая и пациентка проинформирована о потенциальном риске для плода.

Аторвакор противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, экскретируется ли данный препарат в грудное молоко. Поскольку существует потенциальный риск развития побочных эффектов у детей на грудном вскармливании, женщины, принимающие препарат, должны прекратить кормление грудью.

Дети.

Контролируемые клинические исследования аторвастатина у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией младше 10 лет не проводились.

Особенности применения.

Влияние на печень. Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при лечении Аторвакором может возникать умеренное повышение активности трансаминаз сыворотки крови (втрое больше верхней границы нормы – ВГН). Функцию печени следует проверять до начала лечения и периодически контролировать на протяжении курса терапии. Пациентам, у которых возникают проявления нарушений функции печени, следует определить показатели ее функции. Пациенты, у которых отмечается повышение активности трансаминаз, должны находиться под наблюдением до нормализации показателей. В случае роста активности АлАТ или АсАТ более чем в 3 раза по сравнению с нормой лечение препаратом следует прекратить.

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам, употребляющим алкоголь и/или имеющим заболевания печени в анамнезе. Болезни печени в активной фазе или повышение активности трансаминаз по непонятным причинам является противопоказанием для назначения аторвастатина.

Влияние на скелетные мышцы. В случаях необъяснимой боли или мышечной слабости, особенно если это сопровождается недомоганием и лихорадкой, пациентам рекомендуется немедленно обратиться к врачу. Лечение аторвастатином необходимо прекратить в случаях значительного повышения активности КФК, а также при диагностированной или подозреваемой миопатии. Риск возникновения миопатии во время лечения препаратами этой группы возрастает при одновременном приеме циклоспорина, фибратов, эритромицина, никотиновой кислоты или азольных противогрибковых препаратов. Некоторые из этих препаратов являются ингибиторами метаболизма Р450 3А4 и/или транспортировки препарата. СУР 3А4 – это первичный гепатоизофермент, способствующий биотрансформации аторвастатина. Врачи должны тщательно взвесить потенциальную пользу и риск одновременного применения аторвастатина и фибратов, эритромицина, иммуносупрессивных препаратов, противогрибковых препаратов и никотиновой кислоты в гиполипидемических дозах. В течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы препаратов следует внимательно следить за состоянием пациентов. Таким образом, следует назначить начальную и поддерживающую дозы аторвастатина меньше при его одновременном применении с приведенными выше лекарственными средствами. В таких случаях рекомендовано

КОНТРОЛЬНЫЙ

периодически проверять уровень КФК, но это не исключает возможности возникновения тяжелой миопатии. Аторвастатин может вызывать повышение активности КФК.

Как и при применении других препаратов этого класса, во время применения аторвастатина сообщалось про единичные случаи развития рабдомиолиза и вторичной почечной недостаточности, вызванной миоглобулинурией. Лечение аторвастатином необходимо временно прекратить у всех пациентов с внезапным тяжелым состоянием, напоминающим миопатию или при наличии факторов склонности к возникновению вторичной почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом (например тяжелые острые инфекционные заболевания, гипотония, обширное оперативное вмешательство, травма, серьезные нарушения обмена веществ, эндокринные нарушения, дисбаланс электролитов, неконтролируемые судороги).

Влияние на эндокринную систему. Статины вмешиваются в синтез холестерина и теоретически могут негативно влиять на продукцию надпочечниками половых стероидных гормонов. Аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола в плазме или негативно влияет на резервы надпочечников. Влияние статинов на мужскую фертильность не было изучено у достаточного количества пациентов. Эффекты, если таковые имеются, а именно гипофизарно-гонадные в предменопаузе женщин, неизвестны. Следует придерживаться осторожности, если статины назначают одновременно с препаратами, которые могут уменьшать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, таких как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Геморрагический инсульт. У пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС), недавно перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА), которым назначался аторвастатин в дозе 80 мг, частота геморрагического инсульта выше, чем у пациентов, которым данный препарат не назначался. Особенно выраженный рост рисков характерен для пациентов, ранее уже перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт. Для пациентов, ранее перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт, соотношение рисков и пользы аторвастатина 80 мг окончательно не установлено. У пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе до начала лечения следует тщательно взвесить потенциальную пользу лечения и риск развития геморрагического инсульта.

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим факторы склонности к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень КФК в таких ситуациях:

- нарушение функции почек;
- гиподисфункция щитовидной железы;
- наследственные расстройства мышечной системы в семейном или личном анамнезе;
- перенесенные в прошлом случаи токсического влияния статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенные в прошлом заболевания печени и/или употребление больших количеств алкоголя;
- у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) необходимость проведения указанных мероприятий следует оценивать с учетом наличия других факторов склонности к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых возможно повышение уровней препаратов в плазме крови, в частности взаимодействий и применения особым популяциям пациентов, в том числе пациентам с наследственными болезнями.

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

Измерение уровня креатинфосфокиназы

Уровень КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня КФК, поскольку это может осложнить расшифровку результатов. Если на исходном уровне наблюдается значительное повышение КФК (превышение ВГР 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. В случае появления этих симптомов во время лечения аторвастатином необходимо определять уровень КФК у этого пациента. Если обнаружится, что уровень КФК значительно повышен (превышает ВГН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

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

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

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

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном использовании аторвастатина с определенными лекарственными препаратами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Примерами таких препаратов могут выступить мощные ингибиторы СУР 3А4 или транспортных белков: циклоsporин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др. При одновременном использовании с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, эритромицином, ниацином и эзетимибом также может расти риск возникновения миопатий. Если возможно, следует рассматривать возможность использования других лекарственных препаратов (которые не взаимодействуют с аторвастатином) вместо вышеуказанных.

В случаях, когда необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и указанными препаратами, следует тщательно взвесить пользу и риски одновременного лечения. Если пациенты принимают лекарственные препараты, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина до минимальной. Кроме того, в случае использования мощных ингибиторов СУР 3А4 следует рассмотреть возможность использования меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов.

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

Интерстициальная болезнь легких. Во время лечения некоторыми статинами (особенно во время длительного лечения) были описаны исключительные случаи развития интерстициальной болезни легких. К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение самочувствия (утомляемость, снижение веса и лихорадка). В случае возникновения подозрения, что у пациента развилась интерстициальная болезнь легких, следует прекратить лечение статинами.

Наполнители. В состав Аторвакора входит сорбитол, поэтому препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью фруктозы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Имеет незначительное влияние на скорость реакции во время управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Риск возникновения миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы повышается при одновременном применении циклоsporина, фибратов, никотиновой кислоты или ингибиторов цитохрома P450 3А4 (например эритромицина, противогрибковых препаратов

КОНТРОЛЬНЫЙ

класса азолов и ниацина).

Ингибиторы цитохрома P450 3A4. Аторвастатин метаболизируется с помощью цитохрома P450 3A4. Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами цитохрома P450 3A4 может спровоцировать повышение концентрации аторвастатина в плазме крови. Сила взаимодействия и потенцирование эффекта зависит от вариабельности действия на цитохром P450 3A4.

Ингибиторы переноса. Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами OATP1B1 транспортера. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Одновременное применение 10 мг аторвастатина и циклоспорина (5,2 мг/кг в сутки) вызывает повышение экспозиции аторвастатина в 7,7 раза.

Эритромицин/klarитромицин. Одновременное применение аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза в сутки) или klarитромицина (500 мг дважды в сутки), которые являются ингибиторами цитохрома P450 3A4, сопровождалось повышением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы. Одновременное применение аторвастатина и ингибиторов протеазы, общеизвестных ингибиторов цитохрома P450 3A4 сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазема гидрохлорид. Одновременное применение аторвастатина (40 мг) и дилтиазема (240 мг) вызывает повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин. Не выявлено существенных эффектов взаимодействия между этим препаратом и аторвастатином.

Итраконазол. Одновременное применение аторвастатина (20-40 мг) и итраконазола (200 мг) сопровождается повышением AUC аторвастатина.

Грейпфрутовый сок. Содержит вещества, ингибирующие CYP 3A4, поэтому может повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови, особенно при употреблении грейпфрутового сока более 1,2 л в сутки.

Ингибиторы CYP3A4

Известно, что мощные ингибиторы CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1 и детальную информацию, приведенную ниже). Следует, по возможности, избегать одновременного применения с мощными ингибиторами CYP3A4 (например циклоспорин, телитромицин, klarитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол) и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. В случаях, когда невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 1).

Умеренные ингибиторы CYP3A4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флюконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. Таблицу 1). Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследования взаимодействия лекарственных препаратов для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил угнетают активность CYP3A4, а значит, одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов CYP3A4 следует рассмотреть возможность использования меньших максимальных доз аторвастатина. Также рекомендовано проводить клинический мониторинг состояния пациента. После начала лечения ингибитором или после коррекции его дозы рекомендовано проводить клинический мониторинг состояния пациента.

Индукторы цитохрома P450 3A4. Одновременное применение аторвастатина и индукторов цитохрома P450 3A4 (например рифампицин, эфавиренз) может сопровождаться снижением разного уровня концентрации аторвастатина в плазме крови. Принимая во внимание двойной механизм действия рифампицина (индукция цитохрома P450 3A4 и ингибция фермента-переносчика OATP1B1 в печени), рекомендовано одновременное применение с аторвастатином, потому что отсроченное применение аторвастатина после терапии

КОНТРОЛЬНЫЙ

рифампицином сопровождалось значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Антациды. Одновременное применение аторвастатина и суспензии пероральных антацидов, содержащих гидроксиды алюминия и магния, уменьшает концентрацию аторвастатина в плазме крови приблизительно на 35 %. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не изменялось.

Антипирин. Поскольку аторвастатин не меняет фармакокинетику антипирина, взаимодействие между другими препаратами, которые метаболизируются с помощью этого же цитохрома (такими как терфенадин, толбутамид, триазолам, пероральные контрацептивы), маловероятно.

Колестипол. Концентрация аторвастатина в плазме крови уменьшается на 25 % при одновременном применении с колестиполом. Однако гиполипопротеиновый эффект был более выражен при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем при применении одного из этих препаратов.

Дигоксин. При длительном одновременном применении дигоксина и 10 мг аторвастатина уровень дигоксина в плазме не изменялся. Однако концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 20 % при одновременном применении с 80 мг аторвастатина в сутки. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, принимающих дигоксин.

Азитромицин. Одновременное применение аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки) не изменяло концентрацию аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспортных белков. Ингибиторы транспортных белков (например циклоспорин) 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, рекомендовано снижение дозы и проведение клинического мониторинга эффективности аторвастатина (см. Таблицу 1).

Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты. В отдельных случаях использование фибратов в монотерапии сопровождалось развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. При одновременном применении с производными фиброевой кислоты и аторвастатином риск развития этих явлений может увеличиваться. Если избежать одновременного применения невозможно, следует назначить минимальную возможную дозу аторвастатина, которая позволяет достигнуть терапевтической цели и надлежащим образом контролировать состояние пациентов.

Эзетимиб. Использование эзетимиба в 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 может увеличиваться. Рекомендовано проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение с пероральными контрацептивами, содержащими норэтиндрон и этинилэстрадиол, увеличивают AUC этих двух препаратов приблизительно на 30 % и 20 %. Этот эффект стоит учитывать при выборе контрацептива для женщин, принимающих аторвастатин.

Фузидовая кислота. Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидовой кислоты не проводились. Как и в случае с другими статинами, при одновременном приеме аторвастатина и фузидовой кислоты были описаны явления со стороны мышечной системы (в том числе рабдомиолиз). Механизм этого взаимодействия остается неизвестным. Пациенты требуют тщательного наблюдения, возможно, понадобится временно приостановить лечение аторвастатином.

Варфарин. При одновременном приеме варфарина при длительном лечении и аторвастатина в дозе 80 мг ежедневно незначительно снижается протромбиновое время (приблизительно на 1,7 секунды) в течение первых 4 дней приема препаратов. Этот показатель в дальнейшем (в пределах 15 суток лечения аторвастатином) возвращается к норме. Клинически значимые взаимодействия с антикоагулянтами были описаны только в исключительных случаях. Однако, чтобы гарантировать отсутствие значительных отклонений протромбинового времени у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, следует определять у них протромбиновое время до начала лечения аторвастатином и часто контролировать этот показатель в начале лечения. После регистрации стабильного протромбинового времени

КОНТРОЛЬНЫЙ

контроль этого показателя можно проводить через обычные интервалы, рекомендованные для пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты. В случае отмены аторвастатина или изменения дозы препарата необходимо повторять описанную выше процедуру. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, лечение аторвастатином не сопровождалось кровотечениями или изменениями протромбинового времени.

Амлодипин. При одновременном применении 80 мг аторвастатина и 10 мг амлодипина повышается концентрация аторвастатина в плазме крови приблизительно на 18 % и не имеет клинического значения.

Другие лекарственные средства. Аторвастатин при одновременном применении с антигипертензивными средствами не проявляет существенного взаимодействия и его применение в ходе эстроген-заместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводились.

Таблица 1. Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина

КОНТРОЛЬНАЯ

Сопутствующий лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменения AUC ^{&}	Клинические рекомендации
Типранавир 500 мг 2 раза в день Ритонавир 200 мг 2 раза в день, 8 дней (дни с 14 по 21)	40 мг в день 1, 10 мг в день 20	↑ в 9,4 раза	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, суточная доза аторвастатина должна быть не больше 10 мг.
Циклоспорин 5,2 мг/кг/день, стабильная доза	10 мг 1 раз в день в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	Рекомендовано проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов.
Лопинавир 400 мг 2 раза в день Ритонавир 100 мг 2 раза в день	20 мг 1 раз в день в течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендовано снижать поддерживающие дозы аторвастатина.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в день, 9 дней	80 мг 1 раз в день в течение 8 дней	↑ в 4,4 раза	В случаях, когда дозы аторвастатина превышают 20 мг, рекомендовано проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов.
Саквинавир 400 мг 2 раза в день Ритонавир 300 мг 2 раза в день начиная с дней 5-7 с повышением до 400 мг 2 раза в день на день 8, дни 5-18 через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз в день в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендовано снижать поддерживающие дозы аторвастатина. В случаях, когда дозы аторвастатина превышают 40 мг, рекомендовано проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов.
Дарунавир 300 мг 2 раза в день Ритонавир 100 мг 2 раза в день, 9 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	↑ в 3,3 раза	
Итраконазол 200 мг 1 раз в день, 4 дня	40 мг РД	↑ в 3,3 раза	
Форсампренавир 700 мг 2 раза в день Ритонавир 100 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	
Форсампренавир 1400 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день в течение 28 дней	↑ в 1,7 раза [^]	Нет особых рекомендаций
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в день*	40 мг РД	↑ 37 %	Не рекомендовано употреблять аторвастатин одновременно с большими количествами грейпфрутового сока
Дилтиазем 240 мг 1 раз в день 28 дней	40 мг РД	↑ 51 %	После начала лечения или после изменения дозы рекомендовано проводить надлежащий клинический мониторинг

КОНТРОЛЬ

			состояния таких пациентов
Эритромицин 500 мг 4 раза в день, 7 дней	10 мг РД	↑ 33 % [^]	Рекомендовано использовать меньшую максимальную дозу и проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг РД	↑ 18 %	Нет особых рекомендаций
Циметидин 300 мг 4 раза в день, 2 недели	10 мг 1 раз в день в течение 4 недель	↓ менее чем 1 % [^]	Нет особых рекомендаций
Антацидная суспензия гидроксидов магния и алюминия, по 30 мл 4 раза в день, в течение 2 недель	10 мг 1 раз в день в течение 4 недель	↓ 35 % [^]	Нет особых рекомендаций
Эфавиренц 600 мг 1 раз в день, 14 дней	По 10 мг в течение 3 дней	↓ 41 %	Нет особенных рекомендаций
Рифампицин 600 мг 1 раз в день, 7 дней (одновременный прием)	40 мг РД	↑ 30 %	Если одновременного приема избежать невозможно, рекомендовано принимать аторвастатин и рифампицин одновременно и проводить клинический мониторинг состояния пациентов
Рифампицин 600 мг 1 раз в день 5 дней (прием в разное время)	40 мг РД	↓ 80 %	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в день, 7 дней	40 мг РД	↑ 35 %	Рекомендовано назначать уменьшенную начальную дозу и проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов
Фенофибрат 160 мг 1 раз в день, 7 дней	40 мг РД	↑ 3 %	Рекомендовано назначать уменьшенную начальную дозу и проводить клинический мониторинг состояния таких пациентов

^κ Данные, приведенные в виде x-кратного изменения, отображают простое соотношение между одновременным приемом и приемом аторвастатина в монотерапии (т. е. 1-кратное изменение = нет изменений). Данные, приведенные в виде % изменений, отображают разницу в процентах по сравнению с приемом аторвастатина в монотерапии (т.е. 0 % = нет изменений).

*В состав входит один или больше компонентов, угнетающих активность СУРЗА, которые могут привести к повышению концентраций в плазме лекарственных препаратов, подвергающихся метаболическим превращениям под влиянием этого фермента. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводило к снижению на 20,4 % AUC ортогидроксильного метаболита. Употребление значительного количества грейпфрутового сока (более 1,2 литра в течение 5 дней) повышает AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных соединений (аторвастатина и метаболитов).

[^] Общая эквивалентная активность аторвастатина.

Повышение отображено символом «↑», снижение – символом «↓».

РД= разовая доза.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику сопутствующих лекарственных средств



Аторвастатин и режим дозирования	Сопутствующий лекарственный препарат		
	Лекарственный препарат/Доза (мг)	Изменения AUC ^{&}	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз в день в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в день 20 дней	↑ 15 %	Следует надлежащим образом наблюдать за пациентами, принимающими дигоксин
40 мг 1 раз в день в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы в течение 2 месяцев - норетиндрон 1мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 28 % ↑ 19 %	Нет особых рекомендаций
80 мг 1 раз в день в течение 15 дней	*Феназон 600 мг РД	↑ 3 %	Нет особых рекомендаций

[&] Данные, приведенные в виде % изменения, отображают разницу в процентах по сравнению с приемом аторвастатина в монотерапии (т. е. 0 % = нет изменений).

*Одновременный прием многократных доз аторвастатина и феназона не оказывал заметного влияния на клиренс феназона.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – ключевого фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту – предшественника стеролов, включая холестерин. Триглицериды и холестерин в печени включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму и транспортируются в периферические ткани. Из ЛПОНП образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются путем взаимодействия с высокоафинными рецепторами ЛПНП. Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме, угнетая ГМГ-КоА редуктазу в печени и увеличивая число печеночных ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма холестерина ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование холестерина ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Он вызывает значительное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов, а также обуславливает благоприятные изменения качества циркулирующих ЛПНП. Аторвастатин эффективно снижает уровень холестерина ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии другими гиполипидемическими средствами.

Первичным местом действия аторвастатина является печень, играющая ведущую роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Снижение уровня холестерина ЛПНП коррелирует с дозой препарата и его концентрацией в организме. Аторвастатин снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина Б и триглицеридов и, в некоторой степени, повышает уровень холестерина ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает уровень холестерина липопротеинов средней плотности (ЛПСН).

Фармакокинетика. Аторвастатин быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальная концентрация достигается через 1-2 часа. Степень абсорбции и концентрации в плазме повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность низкая (приблизительно 12 %), что связано с пресистемным клиренсом в слизистой оболочке пищеварительного тракта и/или биотрансформацией при первом прохождении через печень. С белками плазмы связывается приблизительно 98 % препарата. Аторвастатин биотрансформируется при участии цитохрома P450 3A4 с образованием активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных и продуктов бета-окисления). Элиминируются аторвастатин и его метаболиты с желчью, не подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения аторвастатина составляет приблизительно 14 часов, но ингибирующая активность на ключевой фермент сохраняется до 30 часов. С мочой выводится меньше 2 % принятой внутрь дозы аторвастатина.

КОНТРОЛЬНИЙ

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Срок годности. 2 года.

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

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере.

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

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

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Фармак».

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

Дата последнего пересмотра. 15.02.2013.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

КОНТРОЛЬНИЙ