

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.12.2016 № 1389
Ресстраційне посвідчення
№ UA/15677/01/01
UA/15677/01/02
UA/15677/01/03
UA/15677/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТОРВАКОР®
(ATORVAKOR)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію тригідрату 10,82 мг, або 21,64 мг, або 43,28 мг, або 86,56 мг в перерахуванні на 100 % речовину (що еквівалентно аторвастатину) 10 мг, або 20 мг, або 40 мг, або 80 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; Opadry II 85F18422 white (спирт полівініловий, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аторвакор® являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) – редуктази. Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – ранній етап біосинтезу холестерину, який обмежує швидкість його утворення.

Аторвакор® є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Холестерин та тригліцериди циркулюють в кровотоку в комплексі з ліпопротеїнами. Ці комплекси розділяються за допомогою ультрацентрифугування на фракції ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності), ЛППЩ (ліпопротеїни проміжної щільності), ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) та ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності). Тригліцериди (ТГ) та холестерин у печінці включаються до складу ЛПДНЩ та вивільняються в плазму крові для транспортування в периферичні тканини. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ та катаболізуються шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ. Клінічні та патологоанатомічні дослідження показують, що підвищені рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

В експериментальних моделях у тварин аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі шляхом інгібування в печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує вироблення ЛПНЩ та кількість цих частинок. Аторвастатин зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто у тих, хто рідко відповідає на лікування іншими гіполіпідемічними лікарськими засобами.

Численні клінічні дослідження показали, що підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В (мембранний комплекс для холестерину ЛПНЩ) провокують розвиток атеросклерозу. Подібним чином знижені рівні холестерину ЛПВЩ (та його транспортного комплексу – апо А) пов'язані з розвитком атеросклерозу. Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та обернено пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ.

Аторвастатин знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів з гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною дисліпідемією. Аторвастатин також знижує рівні холестерину ЛПДНЩ та ТГ, а також зумовлює нестійке підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпропротеїну А-1. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, апо В, тригліцеридів та ХС-не-ЛПВЩ, а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Аторвастатин знижує ХС-ЛППЩ у пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією.

Подібно до ЛПНЩ, ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, в тому числі ЛПДНЩ, ЛППЩ та решта, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі часто виявляються у тріаді з низькими рівнями ХС-ЛПВЩ та маленькими часточками ЛПНЩ, а також у сполученні з неліпідними метаболічними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Не було послідовно доведено, що загальний рівень тригліцеридів плазми як такий є незалежним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, не було встановлено незалежного впливу підвищення рівня ЛПВЩ або зниження рівня тригліцеридів на ризик коронарної та серцево-судинної захворюваності та летальності.

Аторвастатин, так само як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активним у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза препарату, на відміну від системної концентрації препарату, краще корелює зі зменшенням рівня холестерину ЛПНЩ. Індивідуальний підбір дози препарату слід здійснювати залежно від терапевтичної відповіді (див.розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 – 2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно дозі. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність препарату пов'язують з передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або з передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи з показників C_{max} та АUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається Аторвакор® з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для C_{max} та АUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однакоvim незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 літр. Понад 98 % препарату зв'язується з білками плазми. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити. На підставі

даних досліджень на тваринах вважається, що Аторвакор® здатний проникати у грудне молоко людини (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

Метаболізм. Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різноманітних продуктів бета-окислення. В дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню аторвастатином. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеними концентраціями аторвастатину в плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див.розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Екскреція. Аторвастатин та його метаболіти виводяться, головним чином, з жовчю після печінкового та/чи позапечінкового метаболізму, однак цей препарат, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через внесок активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Популяції хворих

Пацієнти літнього віку. Концентрація аторвастатину у плазмі є вищою (приблизно 40 % для C_{max} та 30 % для AUC) у здорових осіб літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих людей. Клінічні дані свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими людьми (див.розділ «Особливості застосування»).

Діти. Фармакокінетичні дані щодо пацієнтів дитячого віку відсутні.

Стать. Концентрація аторвастатину в плазмі крові жінок відрізняється від концентрації у плазмі чоловіків (C_{max} приблизно на 20 % вище, а AUC на 10 % нижче). Однак немає клінічно значущої відмінності в зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

Порушення функції нирок. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину у плазмі або зниження ХС-ЛПНЩ, а отже, коригування дози препарату пацієнтам з порушеннями функції нирок не потрібне (див.розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Гемодіаліз. Хоча дослідження за участю пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс препарату Аторвакор®, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми.

Печінкова недостатність. Концентрація аторвастатину в плазмі помітно підвищена у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Показники C_{max} та AUC у 4 рази вищі в пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда – П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда – П'ю показники C_{max} та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див.розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1. Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC ^{&}	Зміна C_{max} ^{&}
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	↑8,7 раза	↑10,7 раза
#Типранавір 500 мг двічі на добу/ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	↑9,4 раза	↑8,6 раза
#Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	↑7,88 раза	↑10,6 раза

#, †Саквінавір 400 мг двічі на добу/ ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	↑3,9 раза	↑4,3 раза
#Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	↑4,4 раза	↑5,4 раза
#Дарунавір 300 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	↑3,4 раза	↑2,25 раза
#Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг РД	↑3,3 раза	↑20 %
#Фосампренавір 700 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	↑ 2,53 раза	↑2,84 раза
#Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	↑2,3 раза	↑4,04 раза
#Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	↑74 %	↑2,2 раза
#Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	↑37 %	↑16 %
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	↑51 %	Без зміни
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	↑33 %	↑38 %
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	↑15 %	↓ 12 %
Циметидин 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	↓ Менше ніж 1 %	↓ 11 %
Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	Не визначено	↓ 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	↓ 33 %	↓ 34 %
Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	↓ 41 %	↓ 1 %
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) †	40 мг 1 раз на добу	↑30 %	↑2,7 раза
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами) †	40 мг 1 раз на добу	↓ 80 %	↓ 40 %
#Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	↑35 %	↓ Менше ніж 1 %
#Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	↑3 %	↑2 %
#Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	↑ 2,3 раза	↑2,66 раза

& Дані, зазначені як зміна у х разів, являють собою просте співвідношення між кількістю випадків одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто 1-кратний = без зміни). Дані, зазначені у процентах, являють собою процентну різницю відносно показників при застосуванні аторвастатину окремо (тобто 0 % = без зміни).

- # Щодо клінічної значущості див.розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
- * Повідомлялося про більше підвищення AUC (до 2,5 раза) та/або C_{max} (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).
- ** Поодинокий випадок зафіксований через 8 – 16 год після прийому дози препарату.
- † Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування аторвастатину після застосування рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові.
- ‡ Доза комбінації препаратів саквінавір + ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні в клінічних умовах, ймовірно, буде вищим, ніж те, що спостерігалось в цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат у найнижчій необхідній дозі.

Таблиця 2. Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	Зміна AUC	Зміна C_{max}
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Антипірін 600 мг 1 раз на добу	↑3 %	↓ 11 %
80 мг 1 раз на добу впродовж 14 днів	#Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	↑15 %	↑20 %
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці – норетистерон 1 мг – етинілестрадіол 35 мкг	↑28 % ↑19 %	↑23 % ↑30 %
10 мг 1 раз на добу	Типранавір 500 мг 2 рази на добу / ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	Без зміни	Без зміни
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	↓ 27 %	↓ 18 %
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу /ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	Без зміни	Без зміни

Щодо клінічної значущості див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням

Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Аторвакор® показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації та стенокардії.

Для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат Аторвакор® показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту.

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Аторвакор® показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;

- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Гіперліпідемія

- Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи Іа та Іб за класифікацією Фредріксона).
- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона).
- Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у тих випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (такими як аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.
- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків та у дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:
 - а) холестерин ЛПНЩ залишається ≥ 190 мг/дл або
 - б) холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл та:
 - у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
 - два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

Протипоказання.

- Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології.
- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.
- Період вагітності та годування груддю.
- Жінки дітородного віку, що не використовують контрацептиви.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброєвої кислоти, ліпідомодифікувальних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СYP 3A4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Потужні інгібітори СYP 3A4. Аторвакор® метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування препарату Аторвакор® з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та посилення дії залежать від впливу на СYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавіридином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 3). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку

міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону чи верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, а отже одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

Грейпфрутовий сік. Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше ніж 1,2 літра на добу).

Кларитроміцин. Значення АUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні його у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, що приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Аторвакор® у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація інгібіторів протеаз. Значення АUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Аторвакор® з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром порівняно із застосуванням тільки препарату Аторвакор® (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому пацієнтам, що приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапревір, слід уникати одночасного застосування препарату Аторвакор®. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, що приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Аторвакор® не повинна перевищувати 20 мг та застосовуватись з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза препарату Аторвакор® не повинна перевищувати 40 мг, також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу стану пацієнтів.

Ітраконазол. Значення АUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Аторвакор® у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, щодо пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід проявляти обережність, якщо доза аторвастатину перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Циклоспорин. Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера ОАТР1В1. Інгібітори ОАТР1В1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення АUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні його в дозі 10 мг з циклоспорином у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Аторвакор® та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських засобів, що взаємодіють, подано у таблиці 3 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 3. Взаємодії лікарських засобів, пов'язані з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі

Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір) Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу

*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

Гемфіброзил. У зв'язку із підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Аторвакор® з гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші фібрати. Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, Аторвакор® слід застосовувати з обережністю при сумісному призначенні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

Ніацин. Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів збільшується при застосуванні препарату в комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози препарату Аторвакор® (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (такими як ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування препарату Аторвакор® з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі.

Дилтіазему гідрохлорид. Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Циметидин. Під час досліджень ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

Антациди. Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Колестипол. Концентрація аторвастатину в плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного з цих препаратів окремо.

Азитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Інгібітори транспортних білків. Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано знизити дозу та провести клінічний моніторинг ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

Езетиміб. Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

Фузидова кислота. Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у разі застосування інших статинів, у постмаркетинговий період при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують ретельного нагляду, може бути потрібне тимчасове припинення лікування аторвастатином.

Дигоксин. При одночасному застосуванні багаторазових доз препарату Аторвакор® та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Це підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає Аторвакор®.

Варфарин. Аторвакор® не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні пацієнтам, які отримували довготривале лікування варфарином.

Колхіцин. При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, в тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

Інші лікарські засоби. Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естрогензамісної терапії не супроводжується клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

Надходили рідкісні повідомлення про випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні аторвастатину та інших лікарських засобів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функції нирок може бути фактором ризику розвитку рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують більш ретельного спостереження для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричинює міопатію, що визначається болями у м'язах або слабкістю м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) в понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СУР3А4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується такими ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці, які зберігаються незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротичну міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з дифузними міалгіями, болісністю або слабкістю м'язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід порекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м'язах, болісності або слабкості м'язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури або якщо симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому препарату Аторвакор®. Лікування препаратом слід припинити у разі значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С теллапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, в тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимикотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препаратом Аторвакор® та похідними фіброєвої кислоти, еритроміцином, кларитроміцином, комбінаціями саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіром, комбінацією фосампренавір + ритонавір, антимикотиками групи азолів або ліпідомодифікуючими дозами ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно стежити за станом пацієнтів щодо будь-яких симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо

протягом початкових місяців терапії та протягом періодів титрування дози у бік збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримувальних доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатись потреба періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Повідомлялося про випадки міопатії, в тому числі рабдоміолізу, при одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином, тому аторвастатин з колхіцином слід призначати з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терапію препаратом Аторвакор[®] слід тимчасово припинити або повністю відмінити будь-якому пацієнту з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або за наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжкої гострої інфекції, гіпотензії, хірургічної операції, травми, тяжких метаболічних, ендокринних та електролітичних розладів, а також неконтрольованих судом).

Порушення функції печінки

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Може розвинути стійке підвищення сироваткових трансаміназ (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі нормального діапазону).

Перед тим як розпочинати терапію препаратом Аторвакор[®], рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та робити аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, що приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У разі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування препарату Аторвакор[®] необхідно негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Аторвакор[®] слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Аторвакор[®] протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

Ендокринна функція

Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози в сироватці натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі й аторвастатину.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирниковозалозних та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає і чи взагалі впливає на систему статеві залози – гіпофіз – гіпоталамус у жінок у передменопаузний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати Аторвакор[®] пацієнтам літнього віку.

Печінкова недостатність

Аторвакор[®] протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, включно зі стійким підвищенням рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

До початку лікування

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень КК (креатинкінази) при:

- порушенні функції нирок;

- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м'язової системи у сімейному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або зловживанні алкоголем.

Для пацієнтів літнього віку (понад 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Підвищення рівня препарату у плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та у разі застосування особливим популяціям пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН (верхню межу норми) більш ніж у 5 разів), лікування починати не слід.

Вимірювання рівня креатинкінази

Рівень креатинкінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити розшифрування результатів. Якщо на вихідному рівні спостерігається значне підвищення КК (перевищення ВМН більш ніж у 5 разів), то через 5–7 днів необхідно провести повторне визначення для підтвердження результату.

Під час лікування

Пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або гарячкою.

У разі появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КК у цього пацієнта. Якщо рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КК не сягає п'ятикратного перевищення ВМН, але симптоми з боку м'язів мають тяжкий характер та щоденно стають причиною неприємних відчуттів.

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином чи початку лікування альтернативним статином за умови застосування мінімальної можливої дози препарату та ретельного нагляду за станом пацієнта.

Лікування аторвастатином необхідно припинити, якщо спостерігається клінічно значуще підвищення рівня КК (перевищення ВМН більш ніж у 10 разів) або у разі встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть бути потужні інгібітори СУР3А4 чи транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фіброевої кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатії. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від такого лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину в плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів СУР3А4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно призначати аторвастатин та фузидову кислоту, тому варто розглянути можливість тимчасової відміни аторвастатину на період лікування фузидовою кислотою.

Інтерстиціальна хвороба легенів

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

Наповнювачі

До складу препарату Аторвакор[®] входить сорбіт. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію. Терапія ліпідомодифікуючими препаратами повинна бути одним зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів було недостатньо. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Аторвакор[®] можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування

Аторвакор[®] не досліджували за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів є підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Аторвакор[®] протипоказаний вагітним та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним. Аторвакор[®] можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють, та якщо вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла в період лікування препаратом Аторвакор[®], слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату під час вагітності.

При нормальному перебігу вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів під час вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Атеросклероз – це хронічний процес, а отже, перерва в прийомі гіполіпідемічних препаратів під час вагітності не повинна мати значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину під час вагітності не проводилось. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії внаслідок дії статинів. При проспективному спостереженні приблизно 100 випадків вагітностей у жінок, які лікувалися іншими препаратами групи статинів, частота випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних смертей/мертвонародження не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. Однак це дослідження могло тільки виключити 3 – 4-кратне підвищення ризику вроджених аномалій розвитку плода порівняно з фоновою частотою. У 89 % цих випадків лікування препаратом розпочиналося до вагітності та припинялося під час I триместру після виявлення вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко людини, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає в грудне молоко жінки. Оскільки статини потенційно здатні викликати серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на

грудному вигодуванні, жінкам, які потребують лікування препаратом Аторвакор[®], не слід годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Має дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) та змішана дисліпідемія (тип Іа та Ів за класифікацією Фредріксона)

Рекомендована початкова доза препарату Аторвакор[®] становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, що потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапію можна розпочинати із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату Аторвакор[®] знаходиться у межах від 10 до 80 мг один раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальні дози препарату Аторвакор[®] підбирають індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Аторвакор[®] слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10 – 17 років)

Рекомендована початкова доза препарату Аторвакор[®] становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально, відповідно до мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Доза препарату Аторвакор[®] для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Аторвакор[®] слід використовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування не доступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

Аторвакор[®] можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом використовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Зажворювання нирок не впливає ні на концентрацію в плазмі, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Аторвакор[®]; отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Дозування для пацієнтів, які приймають циклоспорин, кларитроміцин, ітраконазол або певні інгібітори протеаз

Слід уникати лікування препаратом Аторвакор[®] пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Аторвакор[®] слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, що приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Пацієнтам, що приймають кларитроміцин, ітраконазол, та пацієнтам з ВІЛ, що приймають у комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу препарату Аторвакор[®] слід обмежити дозою 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Аторвакор[®]. Для пацієнтів, що приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом Аторвакор[®] слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Аторвакор[®].

(див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Безпечність та ефективність застосування аторвастатину пацієнтам віком 10 – 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією вивчали в контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців за участю хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до такого у пацієнтів, що отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату понад за 20 мг. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділи «Побічні реакції», «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування аторвастатином (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Аторвастатин не досліджувався в контрольованих клінічних дослідженнях, які б включали пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років.

Клінічна ефективність препарату в дозах до 80 мг/добу протягом 1 року була оцінена в неконтрольованому дослідженні у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Специфічного лікування передозування препаратом Аторвакор® немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримувальні заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного збільшення кліренсу препарату Аторвакор® за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

П'ять найбільш поширених небажаних реакцій у пацієнтів при лікуванні аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату: міалгія, діарея, нудота, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та печінкових ферментів.

Також спостерігалися такі побічні реакції: назофарингіт, артралгія, діарея, біль у кінцівках, інфекція сечовивідних шляхів, диспепсія, м'язові спазми, безсоння, фаринголарингеальний біль.

До інших небажаних реакцій належать:

з боку психіки: кошмарні сновидіння;

з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах;

з боку сечостатевої системи: лейкоцитозурія;

з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія;

з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферичні нейропатії;

з боку шлунково-кишкового тракту: запор, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, блювання, відрижка, панкреатит, гепатит, холестаза;

з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: м'язово-скелетний біль, біль у суглобах, набрякання суглобів, біль у спині, біль у шиї, підвищена втомлюваність м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);

з боку метаболізму та харчування: підвищення рівня трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія;

з боку печінки та жовчного міхура: печінкова недостатність;

з боку шкіри та сполучної тканини: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз;

з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча;

з боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія;

з боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія;

з боку органів зору: затьмарення зору, нечіткість зору, порушення зору;

загальні порушення: відчуття нездужання, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пірексія;

зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ – КоА-редуктази, у пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали підвищення активності трансаміназ сироватки крові. Ці зміни зазвичай були слабо вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або лікування. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів.

Спостерігалось зростання активності креатинкінази сироватки, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідних шляхів, цукровий діабет, інсульт.

Досвід постреєстраційного застосування аторвастатину.

Протягом постреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі від популяції невідомої чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

До небажаних реакцій, пов'язаних з лікуванням аторвастатином, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать такі реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (в тому числі ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, міозит, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротичної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (такі як втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів і не належали до категорії серйозних небажаних реакцій. Такі прояви були оборотними після припинення прийому статинів і мали різний час до початку прояву симптому (від 1 дня до декількох років) та до зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні).

Під час застосування деяких статинів були описані такі небажані явища: розлад статевої функції; виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легенів, особливо під час довгострокового лікування.

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

Порушення функції імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія (в тому числі анафілактичний шок).

Порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

Порушення функції нервової системи: головний біль, гіпестезія, дисгевзія.

Розлади шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

Порушення функції органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

Шкіра та підшкірна тканина: кропив'янка.

Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у спині.

Загальні порушення: біль у грудях, периферичний набряк, нездужання, втома.

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: №30 (10x3), №60 (10x6) у блістерах, вкладених в пачку.

Таблетки по 20 мг: №30 (10x3), №40 (10x4) у блістерах, вкладених в пачку.

Таблетки по 40 мг: №30 (10x3) у блістерах, вкладених в пачку.

Таблетки по 80 мг: №30 (6x5) у блістерах, вкладених в пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 22.12.2016.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
22.12.2016 № 1389
Регистрационное удостоверение
№ UA/15677/01/01
UA/15677/01/02
UA/15677/01/03
UA/15677/01/04

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АТОРВАКОР
(ATORVAKOR)

Состав:

действующее вещество: atorvastatin;

1 таблетка содержит аторвастатина кальция тригидрата 10,82 мг, или 21,64 мг, или 43,28 мг, или 86,56 мг в пересчете на 100 % вещество (что эквивалентно аторвастатину) 10 мг, или 20 мг, или 40 мг, или 80 мг;

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

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.
Код АТХ С10А А05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

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

Аторвакор является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, от которого зависит скорость превращения 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат, вещество-предшественник стеролов, в том числе холестерина. Холестерин и триглицериды циркулируют в кровотоке в комплексе с липопротеинами. Эти комплексы разделяются с помощью ультрацентрифугирования на фракции ЛПВП (липопротеины высокой плотности), ЛППП (липопротеины промежуточной плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности) и ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности). Триглицериды (ТГ) и холестерин в печени включаются в состав ЛПОНП и высвобождаются в плазму крови для транспортировки в периферические ткани. ЛПНП формируются из ЛПОНП и катаболизируются путем взаимодействия с высокоаффинными рецепторами ЛПНП. Клинические и патологоанатомические исследования показывают, что повышенные уровни общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо В) в плазме крови способствуют развитию атеросклероза у человека и являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как повышенные уровни холестерина

ЛПВП связаны с пониженным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

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

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

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

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

Аторвастатин, так же как и его некоторые метаболиты, является фармакологически активным у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, которая играет главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза препарата, в отличие от системной концентрации препарата, лучше коррелирует с уменьшением уровня холестерина ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы следует осуществлять в зависимости от терапевтического ответа (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика.

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

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

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

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

Популяции больных

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

Дети. Фармакокинетические данные относительно пациентов детского возраста отсутствуют.

Пол. Концентрация аторвастатина в плазме крови женщин отличается от концентрации в плазме мужчин (C_{max} примерно на 20 % выше, а AUC на 10 % ниже). Однако нет клинически значимого различия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении аторвастатина у мужчин и женщин.

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

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

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

Таблица 1.

Влияние одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемые препараты и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C_{max} ^{&}

#Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	↑8,7 раза	↑10,7 раза
#Типранавир 500 мг дважды в сутки/ритонавир 200 мг дважды в сутки, 7 дней	10 мг РД	↑9,4 раза	↑8,6 раза
#Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг РД	↑7,88 раза	↑10,6 раза
#, ‡Саквинавир 400 мг дважды в сутки/ритонавир 400 мг дважды в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑3,9 раза	↑4,3 раза
#Кларитромицин 500 мг дважды в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	↑4,4 раза	↑5,4 раза
#Дарунавир 300 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑3,4 раза	↑2,25 раза
#Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг РД	↑3,3 раза	↑20 %
#Фосампренавир 700 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑ 2,53 раза	↑2,84 раза
#Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	↑2,3 раза	↑4,04 раза
#Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	↑74 %	↑2,2 раза
#Грейпфрутовый сок 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг 1 раз в сутки	↑37 %	↑16 %
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	↑51 %	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	↑33 %	↑38 %
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	↑15 %	↓ 12 %
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель	↓ Менее 1 %	↓ 11 %
Колестилол 10 мг 2 раза в сутки, 28 недель	40 мг 1 раз в сутки в течение 28 недель	Не определено	↓ 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	↓ 33 %	↓ 34 %
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓ 41 %	↓ 1 %
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном введении) †	40 мг 1 раз в сутки	↑30 %	↑2,7 раза
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельными дозами) †	40 мг 1 раз в сутки	↓ 80 %	↓ 40 %
#Гемфиброзил 600 мг дважды в	40 мг 1 раз в	↑35 %	↓ Менее 1 %

сутки, 7 дней	сутки		
#Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	↑3 %	↑2 %
#Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	↑ 2,3 раза	↑2,66 раза

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

Относительно клинической значимости см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

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

** Одиночный случай, зафиксированный через 8 – 16 часов после приема дозы препарата.

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

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

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Аторвастатин	Одновременно применяемое лекарственное средство и режим дозирования		
	Препарат/доза (мг)	Изменение AUC	Изменение C_{max}
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг 1 раз в сутки	↑3 %	↓ 11 %
80 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней	# Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	↑15 %	↑20 %
40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца – норэтистерон 1 мг – этинилэстрадиол 35 мкг	↑28 % ↑19 %	↑23 % ↑30 %
10 мг 1 раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	Без изменений	Без изменений
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	↓ 27 %	↓ 18 %
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	Без изменений	Без изменений

Относительно клинической значимости см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Клинические характеристики.

Показания.

Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний

Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст,

курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, Аторвакор показан для:

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

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

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

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

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

Гиперлипидемия

- В дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона).
- В дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).
- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона), в случаях, когда соблюдение диеты является недостаточно эффективным.
- Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (такими как аферез ЛПНП) или если такие методы недоступны.
- В дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков и у девочек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов следующие:
 - а) холестерин ЛПНП остается ≥ 190 мг/дл или
 - б) холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл и:
 - в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания или
 - два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний присутствуют у пациента детского возраста.

Противопоказания.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Риск развития миопатии при лечении статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующих доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СУР 3А4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола) (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Мощные ингибиторы СУР 3А4. Аторвакор метаболизируется цитохромом Р450 3А4. Одновременное применение препарата Аторвакор с мощными ингибиторами СУР 3А4 может

привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме (см. таблицу 1 и подробную информацию, приведенную ниже). Степень взаимодействия и усиление действия зависят от влияния на СУР 3А4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СУР3А4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирепентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазолом и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавиром, атазанавиром, индинавиром, дарунавиром). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. таблицу 1).

Умеренные ингибиторы СУР3А4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 3). Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследования взаимодействия лекарственных средств для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют активность СУР3А4, а следовательно одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов СУР3А4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. После начала лечения ингибитором или после коррекции его дозы рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента.

Грейпфрутовый сок. Содержит один или более компонентов, которые ингибируют СУР 3А4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме, особенно при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

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

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

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

Циклоспорин. Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут повышать биодоступность

аторвастатина. Значение АУС аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении его в дозе 10 мг с циклоспорином в дозе 5,2 мг/кг/сут по сравнению с применением только аторвастатина (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения препарата Аторвакор и циклоспорина (см. раздел «Особенности применения»).

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

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

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

*Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе.

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

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

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

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

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

Циметидин. Во время исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Особенности применения.

Скелетные мышцы

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

Аторвастатин, как и другие препараты группы статинов, иногда вызывает миопатию, которая проявляется болями в мышцах или слабостью мышц в сочетании с повышением показателей креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Одновременное применение более высоких доз аторвастатина с определенными лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СУР3А4 (например кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ), повышает риск миопатии/рабдомиолиза.

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

Возможность развития миопатии следует рассматривать у любого пациента с диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неясной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры или если симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема препарата Аторвакор. Лечение препаратом следует прекратить в случае значительного повышения уровня КФК, диагностирования или подозрения на миопатию.

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

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

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

Нарушение функции печени

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

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

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

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

Эндокринная функция

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

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

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

Печеночная недостаточность

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

До начала лечения

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

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

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

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

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

Измерение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии любых возможных альтернативных причин повышения уровня КК, поскольку это может осложнить расшифровку результатов. Если на исходном уровне наблюдается значительное повышение КК (превышение ВГН более чем в 5 раз), то через 5 – 7 дней необходимо провести повторное определение для подтверждения результата.

Во время лечения

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

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

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

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

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

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

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

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

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

Интерстициальная болезнь легких

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

Наполнители

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

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

Терапия липидомодифицирующими препаратами должна быть одним из составляющих компонентов комплексной терапии для пациентов со значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов из-за гиперхолестеринемии. Медикаментозная терапия рекомендуется как дополнение к диете, когда результата от соблюдения диеты, ограничивающей потребление насыщенных жиров и холестерина, а также от применения других немедикаментозных мер было недостаточно. Пациентам с ишемической

болезнью сердца или с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца прием препарата Аторвакор можно начать одновременно с соблюдением диеты.
Ограничение применения

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Аторвакор противопоказан беременным и женщинам, которые могут забеременеть. Статины могут наносить вред плоду при применении беременным. Аторвакор можно применять женщинам репродуктивного возраста, только если очень маловероятно, что такие пациентки забеременеют, и если они были проинформированы о потенциальных факторах риска. Если женщина забеременела в период лечения препаратом Аторвакор, следует немедленно прекратить прием препарата и повторно проконсультировать пациентку относительно потенциальных факторов риска для плода и отсутствия известной клинической пользы от продолжения приема препарата во время беременности.

При нормальном протекании беременности уровни сывороточного холестерина и триглицеридов повышаются. Прием гиполипидемических лекарственных средств во время беременности не будет иметь полезного эффекта, поскольку холестерин и его производные необходимы для нормального развития плода. Атеросклероз – это хронический процесс, а следовательно, перерыв в приеме гиполипидемических препаратов во время беременности не должен иметь значительного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

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

Период кормления грудью

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

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

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

Способ применения и дозы.

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Аторвакор составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, требующих значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45 %), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозовый диапазон препарата Аторвакор находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающие

дозы препарата Аторвакор должны быть подобраны индивидуально, в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и/или после титрования дозы препарата Аторвакор следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

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

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

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Одновременная гиполипидемическая терапия

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

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек

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

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

Следует избегать лечения препаратом Аторвакор пациентов, принимающих циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир) или ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир). Аторвакор следует с осторожностью назначать пациентам с ВИЧ, принимающим лопинавир + ритонавир, и применять в самой низкой необходимой дозе. Пациентам, принимающим кларитромицин, итраконазол, пациентам с ВИЧ, принимающим в комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, терапевтическую дозу препарата Аторвакор следует ограничить дозой в 20 мг, а также рекомендуется проводить необходимые клинические обследования для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы препарата Аторвакор. Для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, лечение препаратом Аторвакор следует ограничить дозой до 40 мг, а также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы препарата Аторвакор (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети.

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

применения и дозы»). Девочек-подростков следует проконсультировать относительно приемлемых методов контрацепции в течение периода лечения аторвастатином (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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

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

Передозировка.

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

Побочные реакции.

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

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

К другим нежелательным реакциям относят:

со стороны психики: кошмарные сновидения;

со стороны органов слуха и равновесия: шум в ушах;

со стороны мочеполовой системы: лейкоцитозурия;

со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия;

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

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

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

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

со стороны печени и желчного пузыря: печеночная недостаточность;

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

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

со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения;

со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилаксия;

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

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

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

Как и при применении других ингибиторов ГМГ – КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не требовали вмешательства или лечения. Это повышение носило дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов. Наблюдался рост активности креатинкиназы сыворотки, которая более чем в 3 раза превышала верхнюю границу нормы.

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

Опыт пострегистрационного применения аторвастатина.

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

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

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

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных расстройствах (таких как потеря памяти, забывчивость, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанных с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов и не относились к категории серьезных нежелательных реакций. Такие проявления были обратимыми после прекращения приема статинов, с разным временем до начала проявления симптома (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения симптома (медиана продолжительности составила 3 недели).

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

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщалось о нижеприведенных побочных реакциях.

Нарушение функции кровеносной и лимфатической системы: тромбоцитопения.

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

Нарушение метаболизма и питания: увеличение массы тела.

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

Расстройства желудочно-кишечного тракта: боль в животе.

Нарушения функции органов слуха и лабиринта: шум в ушах.

Кожа и подкожная ткань: крапивница.

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

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

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

Срок годности. 2 года.

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

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: №30 (10x3), №60 (10x6) в блистерах, вложенных в пачку.

Таблетки по 20 мг: №30 (10x3), №40 (10x4) в блистерах, вложенных в пачку.

Таблетки по 40 мг: №30 (10x3) в блистерах, вложенных в пачку.

Таблетки по 80 мг: №30 (6x5) в блистерах, вложенных в пачку.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 22.12.2016.