

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин.

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Аторвастатин, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг аторвастатина в виде аторвастатина кальция тригидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленной надписью «10» на одной стороне.

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленной надписью «20» на одной стороне.

Аторвастатин, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленной надписью «40» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Аторвастатин применяется по следующим показаниям:

Гиперхолестеринемия:

– в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) и триглицеридов (ТГ) у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип Па и Пб по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;

– для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

– профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска (см. раздел 5.1: «Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и сахарный диабет»);

– вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью снижения смертности, инфарктов миокарда (ИМ), инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

Режим дозирования

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

Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг.

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

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

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

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Лица пожилого возраста

Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Аторвастатин у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, теллапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибрентасвир доза препарата Аторвастатин не должна превышать 10 мг/сут.

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиrom совместно с циклоспорином.

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия, которые приводят к повышению системной концентрации аторвастатина в плазме крови, также были отмечены с другими ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (лопинавиром/ритонавиром, саквинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, фосампренавиром, фосампренавиром/ритонавиром и нельфонавиром), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином, итраконазолом и летермовиrom. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с аторвастатином. Рекомендуется провести соответствующую клиническую оценку и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина (см. разделы 4.4 и 4.5).

Дети

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

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

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

Способ применения

Для приема внутрь.

Принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Применение препарата Аторвастатин противопоказано в следующих случаях:

- гиперчувствительность к аторвастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции;
- возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет);
- одновременное применение с фузидовой кислотой.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью:

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени.

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

Особые указания

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении аторвастатина в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 %, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Аторвастатин или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Аторвастатин (см. раздел 4.8).

Препарат Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Аторвастатин (см. раздел 4.3).

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших аторвастатин, отмечалась миалгия (см. раздел 4.8). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию препаратом Аторвастатин следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. разделы 4.5 и 5.2). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом цитохрома P4503A4 (CYP3A4), и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя аторвастатин в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/вируса гепатита С (ВГС), ингибиторами неструктурного белка ВГС (NS5A/NS5B), летермовиром или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел 4.2). Не рекомендуется одновременное использование аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторинговое наблюдение не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел 4.5).

До начала лечения

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

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе,

- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань,
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах,
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза,
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации atorvastatina в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5).

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

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

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

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

Геморрагический инсульт

После специального анализа клинического исследования с участием 4 731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен atorvastatin 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе atorvastatina 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе atorvastatina против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе atorvastatina против 2-х в группе плацебо). Однако у пациентов, получавших atorvastatin 80 мг/сут, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204) (см. раздел 5.1).

Сахарный диабет

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

медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями.

Интерстициальное заболевание легких

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

Эндокринная функция

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Миастения гравис/глазная миастения

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Аторвастатин следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Одновременное лечение другими лекарственными препаратами

Риск развития миопатии и/или рабдомиолиза может быть повышен при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, аторвастатина) и даптомицина (см. раздел 4.5). Следует рассмотреть возможность временной приостановки приема Аторвастатина у пациентов, принимающих даптомицин, за исключением случаев, когда польза одновременного применения превышает риски. Если одновременное применение нельзя отменить, уровень креатинкиназы следует измерять 2 – 3 раза в неделю, а пациентов следует тщательно наблюдать на наличие любых признаков или симптомов миопатии.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) или ингибиторов изофермента CYP3A4/транспортного белка (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств – производных азола) повышается риск миопатии (см. разделы 4.2 и 4.4).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяется вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4.

Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации atorvastatina в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы atorvastatina.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и atorvastatina не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и одновременное применение этих препаратов с atorvastatinом может привести к повышению экспозиции atorvastatina. В связи с этим рекомендуется снизить максимальную дозу atorvastatina и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора.

Гемфиброзил/фибраты

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

Эзетимиб

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

Эритромицин/кларитромицин

При одновременном применении atorvastatina и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации atorvastatina в плазме крови (см. разделы 4.4 и 5.2).

Ингибиторы протеаз

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

Дилтиазем

Совместное применение atorvastatina в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови (см. раздел 5.2).

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия atorvastatina с циметидином не обнаружено (см. раздел 5.2).

Итраконазол

Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) аторвастатина (см. раздел 5.2).

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2).

Ингибиторы транспортного белка

Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени (см. раздел 5.2).

Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7) (см. раздел 5.2). Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), транспортного полипептида органических анионов 1B3 (OATP1B3), протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MLU1) и белка резистентности рака молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2).

Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, MLU1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2).

Совместное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел 5.2). Летермовир является ингибитором транспортеров Р-гликопротеина (P-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка 2, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), транспортеров органических анионов 2 (OAT2) и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он усиливает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел 4.2).

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

Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, MLU1 и BCRP, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел 4.2).

Индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, рифампицином или препаратами зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1), рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2). Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.

Антациды

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

Феназон

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

Колестипол

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

Дигоксин

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

Азитромицин

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

Пероральные контрацептивы

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

Терфенадин

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

Варфарин

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

Колхицин

Хотя исследований взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводилось, сообщалось о случаях миопатии при одновременном применении аторвастатина и колхицина, поэтому следует с осторожностью назначать аторвастатин вместе с колхицином.

Амлодипин

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых испытуемых, совместное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1.18).

Фузидовая кислота

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

Даптомицин

Сообщалось о случаях развития миопатии и/или рабдомиолиза при совместном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, аторвастатина) с даптомицином. Если совместное применение нельзя отменить, рекомендуется соответствующий клинический мониторинг (см. раздел 4.4).

Другая сопутствующая терапия

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

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

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C _{max} ^{&}
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	↑ в 10,7 раза

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 9,4 раза	↑ в 8,6 раза
Глеапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	↑ в 8,3 раза	↑ в 22,00 раза
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 раза
Элбасвир в дозе 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, в течение 13 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,95 раза	↑ в 4,3 раза
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,3 раза	↑ в 2,7 раза
Симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,12 раза	↑ в 1,7 раза
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	↑ в 4,7 раза
^Δ Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	↑ в 4,3 раза
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней	↑ в 4,5 раза	↑ в 5,4 раза
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,4 раза	↑ в 2,2 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ в 3,3 раза	↑ в 1,20 раза
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 3,29 раза	↑ в 2,17 раза
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	↑ в 2,8 раза
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	↑ в 4,0 раза
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 1,74 раза	↑ в 2,2 раза
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ в 1,37 раза	↑ в 1,16 раза
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,51 аза	↑ в 1,00 раза
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,33 раза	↑ в 1,38 раза
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ в 1,18 раза	↑ в 0,91 раза

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	↓ в 1,00 раза	↓ в 0,89 раза
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 24 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 8 недель	Не установлено	↓ в 0,74** раза
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	↓ в 0,66 раза	↓ в 0,67 раза
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг, в течение 3 дней	↓ в 0,59 раза	↓ в 1,01 раза
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение) [†]	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием) [†]	40 мг, однократно	↓ в 0,20 раза	↓ в 0,60 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,35 раза	↓ в 1,00 раза
Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↑ в 1,02 раза

& Представлено отношение типов терапии (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина)

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

** На основании образца, взятого однократно через 8–16 часов после приема препарата

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

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

Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат/Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение $C_{\max}$ ^{&}
80 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	Антипирин 600 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↓ в 0,89 раза
80 мг один раз в	Дигоксин 0,25 мг, один раз в	↑ в 1,15 раза	↑ в 1,20 раза

сутки, в течение 10 дней	сутки, в течение 20 дней		
40 мг один раз в сутки, в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы один раз в сутки, в течение 2 месяцев – норэтиндрон 1 мг – этинилэстрадиол 35 мкг	↑ в 1,28 раза	↑ в 1,23 раза
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	↑ в 1,08 раза	↑ в 0,96 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг, 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↓ в 0,73 раза	↓ в 0,82 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↑ в 0,99 раза	↑ в 0,94 раза

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

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста во время лечения должны пользоваться соответствующими методами контрацепции (см. раздел 4.3).

Беременность

Препарат Аторвастатин противопоказан при беременности (см. раздел 4.3). Безопасность применения во время беременности не была подтверждена. Среди беременных женщин контролируемые клинические исследования с аторвастатином не проводились. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию.

При приеме аторвастатина беременной женщиной возможно снижение у плода уровня мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, отмена гиполипидемических лекарственных средств во время беременности оказывает лишь незначительное влияние на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

В связи с этим, препарат Аторвастатин не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность, или при подозрении на беременность. Необходимо отменить прием препарата Аторвастатин на время беременности или до установления отсутствия беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко у человека. В исследованиях на крысах концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. По причине развития риска серьезных побочных эффектов, женщины, принимающие препарат Аторвастатин, не должны кормить своих детей грудью (см. раздел 4.3). Применение препарата Аторвастатин противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность у самцов либо самок.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о влиянии препарата Аторвастатин на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Препарат Аторвастатин обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии		назофарингит				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы		аллергические реакции			анафилаксия	
Нарушения метаболизма и		гипергликемия	гипогликемия, увеличение			сахарный диабет:

питания			массы тела, анорексия			частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натошак ≥ 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м ² , повышенная концентрация триглицеридов , артериальная гипертензия в анамнезе)
Психические нарушения			«кошмарные» сновидения, бессоница			депрессия
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль	головокружени е, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия	периферическа я нейропатия		потеря или снижение памяти, миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения			возникновение «пелены» перед глазами	нарушения зрения		глазная миастения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			шум в ушах		потеря слуха	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		боль в горле, носовое кровотечение				единичные случаи интерстициаль ного заболевания легких (обычно при длительном применении)
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта		запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея	рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящи х путей			гепатит	холестаз	печеночная недостаточнос ть	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, алоpecia	ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), васкулит, лихеноидная лекарственная реакция		
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли	боль в шее, мышечная слабость	миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия)		иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			импотенция		гинекомастия	
Общие нарушения и реакции в месте введения			недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка			
Лабораторные и инструментальные данные		отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной КФК	лейкоцитурия			повышение концентрации HbA1

Дети

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

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет, которые лечились аторвастатином, имели профиль побочных эффектов, который соответствовал обычно пациенту, получавшему плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами, которые наблюдались независимо от оценки причинно-следственных связей в обеих группах, были инфекции. В ходе 3-летнего исследования для оценки общего созревания и развития, стадии по Таннеру, а также измерения роста и веса, не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков в основном соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов.

База данных по клинической безопасности также включает в себя данные, полученные от 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин. Из них: 7 пациентов были младше 6 лет, 121 пациент – в возрасте от 6 до 9 лет, и 392 пациента находились в возрасте от 10 до 17 лет. На основании имеющихся данных частота, тип и степень тяжести побочных эффектов у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых.

При применении отдельных статинов наблюдались следующие нежелательные побочные эффекты:

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- в исключительных случаях, особенно при длительной терапии, интерстициальная болезнь легких (см. раздел 4.4);
- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (сахар в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенные уровни содержания триглицеридов, имеющаяся гипертония).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел.: +7 (800) 550-99-903

Электронная почта : pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

См. раздел 4.4: «Особые указания и меры предосторожности при применении».

Лечение

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом Аторвастатин нет.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активность КФК. Поскольку аторвастатин активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: C10AA05

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего ХС, ХС-ЛПНП и апо-В, а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

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

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

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

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В, ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛППП).

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

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

Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторвастатина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел 4.2).

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

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

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

Сахарный диабет

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

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг/сут приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 18 месяцев терапии (исследование обратного развития коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

Повторный инсульт

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

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает относительный риск развития больших сердечно-сосудистых событий на 22 %, нефатального ИМ (не связанного с процедурами реваскуляризации) на 22 %, фатального и нефатального инсульта на 25 % (сравнение высокоинтенсивной терапии аторвастатином и терапии умеренной интенсивности у пациентов с ИБС (по данным исследования TNT)).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов β -окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым у аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел 4.5).

Элиминация

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

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OATP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока MDR1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 4.2).

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Концентрация препарата значительно повышается ($C_{\max}$ примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3).

Лица пожилого возраста

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

Дети

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

Другие особые группы

Полиморфизм SLCO1B1

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

Пол

Концентрации аторвастатина в плазме крови у женщин отличаются от аналогичных показателей у мужчин (примерно на 20 % выше для $C_{\max}$ и на 10 % ниже для AUC). Однако каких-либо клинически значимых различий в действии на липиды между мужчинами и женщинами не наблюдалось.

Исследования межлекарственного взаимодействия

Аторвастатин является субстратом печеночных транспортных белков OATP1B1 и OATP1B3. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Также установлено, что аторвастатин является субстратом эффлюксного транспортера BCRP, который может ограничивать всасывание в кишечнике и выведение с желчью аторвастатина.

Аторвастатин не оказывал клинически значимого влияния на протромбиновое время у пациентов, получавших длительную терапию варфарином.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный

Натрия карбонат безводный

Бутилгидроксианизол

Целлюлоза микрокристаллическая (Vivapur® 14)

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Маннитол

Оболочка:

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая (Vivapur® 14)

Стеариновая кислота

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 или по 10 таблеток в блистер Ал/Ал.

По 4 блистера по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 3 или 9 блистеров по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Блистеры «ИН БАЛК»: по 100 блистеров Ал/Ал по 7 или по 10 таблеток в коробку из гофрокартона.

По 4 или 6 коробок из гофрокартона с блистерами по 100 штук в транспортную коробку из гофрокартона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Фармацевт»

344092, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пр. Космонавтов, зд. 2/4, стр. 1

Тел.: +7 (863) 291-64-06

Электронная почта: zavod@farmacevt.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Фармацевт»

344092, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пр. Космонавтов, зд. 2/4, стр. 1

Тел.: +7 (863) 291-64-06

Электронная почта: zavod@farmacevt.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Аторвастатин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC