

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА

**Регистрационный номер:** ЛП-003843

**Торговое наименование препарата:** АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА

**Международное непатентованное наименование:** аторвастатин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:** одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *действующее вещество:* аторвастатин кальция – 10,85 мг или 21,69 мг или 43,38 мг, в пересчете на аторвастатин – 10 мг или 20 мг или 40 мг; *вспомогательные вещества (ядра):* кальция карбонат – 33 мг или 66 мг или 132 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60 мг или 120 мг или 240 мг, лактозы моногидрат – 32,05 мг или 64,11 мг или 128,22 мг, кро-скармеллоза натрия – 9 мг или 18 мг или 36 мг, натрия лаурилсульфат – 0,6 мг или 1,2 мг или 2,4 мг, гипромеллоза – 3 мг или 6 мг или 12 мг, кальция стеарат – 1,5 мг или 3 мг или 6 мг, *вспомогательные вещества (оболочка):* гипромеллоза – 3,3 мг или 6,6 мг или 13,2 мг, макрогол – 0,95 мг или 1,9 мг или 3,8 мг, титана диоксид – 0,65 мг или 1,3 мг или 2,6 мг, тальк – 0,1 мг или 0,2 мг или 0,4 мг.

**Описание**

*Таблетки 10 мг:* белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таб-летки с пленочным покрытием.

*Таблетки 20 мг:* белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таб-летки с пленочным покрытием.

*Таблетки 40 мг:* белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таб-летки с пленочным покрытием.

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

**Код АТХ:** С10АА05

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Аторвастатин – гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалоновую кисло-ту, являющуюся предшественником стероидов, включая холестерин. Подавление аторвастатином синтеза холестерина (Хс) приводит к повышенной реактивности рецепторов липопротеинов низкой плот-ности (ЛПНП) в печени и внепеченочных тканях. Эти рецепторы свя-зывают частицы ЛПНП и удаляют их из плазмы крови, что приводит к снижению концентрации холестерина ЛПНП (Хс-ЛПНП) в крови.

Антисклеротический эффект препарата проявляется воздействием аторва-статина на стенки сосудов и компоненты крови. Аторвастатин подавляет синтез изопrenoидов, являющихся факторами роста внутренней оболочки сосудов. Под действием аторвастатина улучшается эндотелийзависимое расширение кровеносных сосудов. Аторвастатин снижает концентрацию общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП) и аполипопротеина А.

Аторвастатин снижает вязкость плазмы крови и активность некоторых факторов свертывания и агрегации тромбоцитов. Благодаря этому он улучшает гемодинамику и нормализует состояние свертывающей системы. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы также оказывают действие на метаболизм макрофагов, блокируют их активацию и предупреждают разрыв атеро-склеротической бляшки.

Как правило, терапевтический эффект аторвастатина развивается че-рез 2 недели после начала приема препарата, а максимальный эффект достигается через 4 недели.

Достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. смерть от инфаркта миокарда) на 16 %; риск повторной госпитализа-ции по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда – на 26 %.

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

При приеме внутрь аторвастатин быстро всасывается в желудочно-ки-шечном тракте (ЖКТ), степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Время достижения мак-симальной концентрации (ТС<sub>max</sub>) в плазме крови составляет 1-2 ч. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 12 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и эффектом «первичного прохождения» через печень.

Одновременный прием пищи несколько снижает скорость и длитель-ность абсорбции аторвастатина (на 25 % и 9 % соответственно), о чем свидетельствуют результаты определения максимальной concentra-ции (С<sub>max</sub>) аторвастатина и площади под кривой «концентрация - вре-мя» (AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при примене-нии аторвастатина натощак.

*Распределение*

Средний объем распределения (V<sub>d</sub>) составляет около 381 л, связывае-ние с белками плазмы крови не менее 98 %. Аторвастатин не проника-ет через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

*Метаболизм*

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изо-фермента СYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием фармако-логически активных метаболитов: орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления. Метаболиты обуславливают примерно 70 % ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-ре-дуктазы. Ингибирующая активность сохраняется в течение 20-30 ч.

*Выведение*

Аторвастатин выводится в основном с желчью, не подвергается выра-женной кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>) - около 14 ч. После приёма внутрь в моче обнаруживается менее 2 % дозы этого лекарственного препарата.

**Особые группы пациентов**

*Пол*

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов у женщин отличается от таковой у мужчин. У женщин С<sub>max</sub> выше на 20 %, а АUC – ниже на 10 %, чем у мужчин. Эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы (см. раздел «Способ приме-нения и дозы»).

*Пациенты пожилого возраста*

С<sub>max</sub> и АUC препарата у пожилых пациентов (старше 65 лет) на 40 % и 30 % (соответственно) выше, чем у взрослых пациентов молодого воз-раста, что не требует коррекции дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»), так как результаты гиполипидемической терапии сравнимы с таковыми у взрослых пациентов молодого возраста.

*Дети*

Исследование фармакокинетики аторвастатина у детей не проводилось.

*Генетический полиморфизм*

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

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение АUC <sup>1</sup>	Изменение С <sub>max</sub> <sup>1</sup>
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	<span>↑</span> 8,7	<span>↑</span> 10,7
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	<span>↑</span> 9,4	<span>↑</span> 8,6
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	<span>↑</span> 7,88	<span>↑</span> 10,6
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	<span>↑</span> 2,30	<span>↑</span> 2,66
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	<span>↑</span> 5,9	<span>↑</span> 4,7
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	<span>↑</span> 3,9	<span>↑</span> 4,3
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней	<span>↑</span> 4,4	<span>↑</span> 5,4
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	<span>↑</span> 3,4	<span>↑</span> 2,25
Итраконазол 200 мг один раз в сутки в течение 4 дней	40 мг, однократно	<span>↑</span> 3,3	<span>↑</span> 20%
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	<span>↑</span> 2,53	<span>↑</span> 2,84

Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	<span>↑</span> 2,3	<span>↑</span> 4,04
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	<span>↑</span> 0,74	<span>↑</span> 2,2
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки <sup>2</sup>	40 мг, однократно	<span>↑</span> 0,37	<span>↑</span> 0,16
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	<span>↑</span> 0,51	0
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	<span>↑</span> 0,33	<span>↑</span> 0,38
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	<span>↑</span> 0,15	<span>↓</span> 0,12
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	<span>↓</span> 0,001	<span>↓</span> 0,11
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 28 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 28 недель	Не установлено	<span>↓</span> 0,26 <sup>3</sup>
Маалокс ТС® 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	<span>↓</span> 0,33	<span>↓</span> 0,34
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 3 дней	<span>↓</span> 0,41	<span>↓</span> 0,01
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение) <sup>4</sup>	40 мг однократно	<span>↑</span> 0,30	<span>↑</span> 2,7
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 5 дней (раздельное применение) <sup>4</sup>	40 мг однократно	<span>↓</span> 0,80	<span>↓</span> 0,40
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	<span>↑</span> 0,35	<span>↓</span> менее 1%
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	<span>↑</span> 0,03	<span>↑</span> 0,02

<sup>1</sup>коэффициент изменения [(I-B)/B], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме;

<sup>2</sup>при значительном потреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл – 1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 1,5 раз) и/или С<sub>max</sub> (до 0,71 раз);

<sup>3</sup>образец был взят однократно через 8-16 часов после приема пре-парата;

<sup>4</sup>так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодей-ствия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин одно-временно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

**Фармакокинетика в особых клинических случаях**

*Недостаточность функции почек*

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмен-а, в связи с этим изменение дозы препарата у пациентов с нарушени-ем функции почек не требуется.

*Недостаточность функции печени*

Концентрация аторвастатина значительно повышается (С<sub>max</sub> пример-но в 16 раз, AUC в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

**Показания к применению**

Гиперхолестеринемия:

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенной концентрации холестерина, Хс-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерози-готный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипи-демию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредрик-сона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;

- для снижения повышенного общего холестерина, Хс-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в ле-честве дополнения к другим гиполипидемическим методам ле-чения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны;
– первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но имеющих несколько факторов риска ее разви-

тия: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериаль-ная гипертензия, сахарный диабет, низкая концентрация Хс-ЛП-ВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в том числе на фоне дислипидемии;

– вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфаркта мио-карда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокар-дии и необходимости в проведении процедур реваскуляризации.

**Противопоказания**

– повышенная чувствительность к аторвастатину или любому другому компоненту препарата;
– заболевание печени в активной фазе (в т.ч. активный хрони-ческий гепатит, хронический алкогольный гепатит);
– повышение активности «печеночных» трансаминаз неясного ге-неза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- одновременное применение с фузидовой кислотой;
- применение у женщин детородного возраста, не использую-щих адекватные методы контрацепции;
– беременность;
– период грудного вскармливания;
– возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена);
– дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюко-зо-галактозной мальабсорбции.

**С осторожностью** следует назначать при тяжелых нарушениях водно-электролитного баланса, эндокринных и метаболических нарушениях, сахарном диабете, злоупотреблении алкоголем, забо-леваниях печени в анамнезе, артериальной гипотензии, тяжелых острых инфекциях, неконтролируемых судорогах, нарушениях мозго-вого кровообращения, обширных хирургических вмешательствах и травмах. Следует соблюдать осторожность 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 стар-ше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**
Применение препарата при беременности противопоказано. Жен-щинам репродуктивного возраста в период приема аторвастатина следует применять надежные методы контрацепции. Если пациентка планирует беременность, она должна прекратить прием препарата, по крайней мере, за 1 месяц до запланированной беременности. Применение препарата аторвастатин противопоказано в период кормления грудью. Неизвестно, выделяется ли аторвастатин в грудное молоко. Однако, при необходимости применения препарата в пери-од лактации, во избежание риска развития нежелательных реакций у грудных детей, грудное вскармливание необходимо прекратить.

**Способ применения и дозы**

Препарат принимают внутрь, независимо от времени приема пищи. Перед началом терапии следует попытаться добиться контроля ги-перхолестеринемии с помощью физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания. При применении препарата пациенту необходимо ре-комендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой пациент должен придерживаться в течение всего периода терапии. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг один раз в сутки. Доза подбирается с учетом исходного уровня Хс-ЛПНП, цели и эффектив-ности проводимой терапии.

Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Аторвастатин принимают однократно в любое время суток, но в одно и то же время каждый день.

В начале терапии и/или во время увеличения дозы необходимо каж-дые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата. *Первичная (гетерозиготная наследственная и полигенная) гиперхолес-теринемия (тип IIa) и смешанная гиперлипидемия (тип IIb)*

Для большинства пациентов - 10 мг 1 раз в сутки; терапевтический эф-фект развивается в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4-х недель. При длительном лечении эффект сохраняется.

*Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия*

Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выра-женности заболевания. В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки.

*Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний*

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки. Дальнейшая титрация дозы проводится до достижения целевых кон-центраций Хс-ЛПНП в плазме крови.

*Пациенты пожилого возраста*

Различие в эффективности, безопасности или терапевтическом эф-фекте препарата у пожилых пациентов по сравнению с общей попу-ляцией не обнаружено, и коррекция дозы не требуется.

*Недостаточность функции почек*

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмен-а, в связи с этим изменение дозы препарата у пациентов с нарушени-ем функции почек не требуется.

*Недостаточность функции печени*

При недостаточности функции печени дозу препарата необходимо снижать при постоянном контроле активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)).

*Применение в комбинации с другими лекарственными препаратами*

При необходимости одновременного применения с циклоспорином, телапревиром или комбинацией типранавир/ритонавир доза препарата не должна превышать 10 мг/сутки (см. раздел «Особые указания»). Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу препарата при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, дарунавир, фосампренавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом.

**Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

Очень часто > 1/10

Часто от > 1/100 до <1/10

Нечасто от > 1/1000 до <1/100

Редко от > 1/10000 до <1/1000

Очень редко до < 1/10000, включая отдельные сообщения

Частота неизвестна – не может быть подсчитана по имеющимся данным.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко – тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* часто – аллергические реакции; очень редко – ангионевротический отек; анафилактический шок.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, гипестезия, амнезия, нарушение вкусовых ощущений, бессонница, «кошмарные» сновидения; редко – периферическая нейропатия; частота неизвестна – депрессия.

*Со стороны органа зрения:* нечасто – снижение четкости зрения; редко – нарушение зрительного восприятия.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – «шум» в ушах; очень редко – потеря слуха.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – назофарингит, носовое кровотечение, боль в глоточно-гортанной области; частота неизвестна – интерстициальное заболевание легких.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто – тошнота, метеоризм, запор, диспепсия, диарея; нечасто – отрыжка, рвота, боль в животе, панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто – гепатит; редко – холестаз; очень редко – печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – алопеция, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – буллезный дерматит, мультиформная эритема; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечный спазм, боль в спине, «припухлость» суставов; нечасто – боль в шее, мышечная слабость; редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, осложненная разрывом сухожилия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Со стороны репродуктивной системы:* очень редко – гинекомастия; частота неизвестна – импотенция.

*Лабораторные показатели:* часто – гипергликемия, повышение активности КФК в сыворотке крови; нечасто – лейкоцитурия, гипогликемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина.

*Прочие:* нечасто – астения, слабость, боль в груди, периферические отеки, повышение температуры тела, вторичная почечная недостаточность, повышенная утомляемость, увеличение массы тела, анорексия; очень редко – сахарный диабет.

**Передозировка**

Случаи передозировки не описаны.

*Лечение:* Специфического антидота для лечения передозировки препаратом аторвастатин - нет. В случае передозировки необходимы следующие общие мероприятия: мониторинг и поддержание жизненных функций организма, а также предупреждение дальнейшего всасывания препарата (промывание желудка, прием активированного угля или слабительных препаратов).

При развитии миопатии с последующим рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью (редкий, но тяжелый побочный эффект) препарат следует немедленно отменить. Показано введение диуретика и раствора натрия гидрокарбоната. Рабдомиолиз может приводить к гиперкалиемии, для устранения которой требуется внутривенное введение раствора кальция хлорида или раствора кальция глюконата, инфузия 5 % раствора декстрозы (глюкозы) с инсулином, использование калийобменных смол. Поскольку аторвастатин в значительной степени связывается с белками крови, гемодиализ является малоэф­фективным способом удаления этого вещества из организма.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

При одновременном применении аторвастатина с *циклоспорином, антибиотиками* (эритромицин, кларитромицин, хинупристин/дал­фопристин), *ингибиторами ВИЧ-протеазы* (индинавир, ритонавир), *противогрибковыми препаратами из группы азолов* (флуконазол, итраконазол, кетоконазол), или с *нефазадном*, концентрация аторва­статина в плазме крови увеличивается, что повышает риск развития миопатии с рабдомиолизом и почечной недостаточностью. Все эти

препараты ингибируют изофермент СYP3A4, который принимает уча­стие в метаболизме аторвастатина в печени. Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом СYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента СYP3A4 может при­водить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяется вариабельностью взаимодействия с изоферментом СYP3A4. Так, при одновременном приеме с *эритромицином*, C<sub>max</sub> аторвастатина уве­личивается на 40 %.

Сходное взаимодействие возможно при одновременном применении аторвастатина с *фибратами и никотиновой кислотой* в липидснижаю­щих дозах (более 1 г в сутки).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с *дилтиазе­мом* в дозе 240 мг, приводит к увеличению концентрации аторва­статина в плазме крови.

Одновременное применение аторвастатина с *фенитоином, рифампи­цином*, которые являются индукторами изофермента СYP3A4, может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампици­ном (индуктором изофермента СYP3A4 и ингибиторами транспорт­ного белка гепатоцитов OATP1B1), не рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к суще­ственному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови.

*Ингибиторы транспортного белка OAT3B1* (например, *циклоспорин*) могут увеличивать биодоступность аторвастатина. Так, совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 7,7 раза (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При совместном применении с *антацидами* (суспензия магнея гид­роксида и алюминия гидроксида) снижается содержание аторва­статина в плазме крови примерно на 35 %, однако степень снижения концентрации Хс-ЛПНП при этом не изменяется.

При одновременном применении аторвастатина с *колестиполом* концентрация аторвастатина в плазме снижается на 25 %, однако ги­полипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипо­ла превосходит таковой у каждого препарата в отдельности.

При одновременном применении аторвастатина с *лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гор­монов* (в т.ч. циметидин, кетоконазол, спиронолактон), увеличивается риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

При повторном применении *дигоксина* и аторвастатина в дозе 10 мг в сутки равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не меня­лись. Однако при применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки од­новременно с дигоксином, концентрация дигоксина увеличивается на 20 % (пациенты, принимающие данную комбинацию препаратов, должны находиться под наблюдением).

При одновременном применении аторвастатина и *пероральных контрацептивов*, содержащими норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение АУС норэтистерона и этинил­эстрадиола примерно на 30 % и 20 %, соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

Одновременное применение аторвастатина с *варфарином* может в первые дни усилить действие варфарина на показатели свертывания крови (уменьшение протромбинового времени). Этот эффект исчезает после 15 дней одновременного применения указанных препаратов. При одновременном применении аторвастатина и *терфенадина* клини­чески значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено. Аторвастатин не влияет на фармакокинетику *феназона*, поэтому вза­имодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома P450, не ожидается.

*Ингибиторы протеаз*

Значение АУС для аторвастатина значительно увеличивается при одновременном применении аторвастатина и некоторых комбина­ций ингибиторов ВИЧ-протеазы, а также аторвастатина и ингиби­тора протеазы вирусного гепатита С телапревира. Поэтому следует избегать одновременного применения препарата аторвастатин у пациентов, принимающих комбинацию ингибиторов ВИЧ-протеазы типранавир и ритонавир или ингибитор протеазы вирусного гепати­та С телапревир. Следует проявлять осторожность при одновремен­ном применении препарата аторвастатин и комбинации ингибиторов ВИЧ-протеазы саквинавир и ритонавир, даруна­вир и ритонавир, фосампренавир и ритонавир или фосампренавир, при этом доза препарата аторвастатин не должна превышать 20 мг. У пациентов, принимающих ингибитор ВИЧ-протеазы нелфинавир или ингибитор протеазы вирусного гепатита С боцепревир, доза препара­та аторвастатин не должна превышать 40 мг, пациентам рекомендует­ся медицинское наблюдение.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амло­дипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Если применение *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 одновременного 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. Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и *итраконазола* в дозе 200 мг приводило к увеличению значения АУС аторвастатина.

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

*Сопутствующая терапия*

Клинически значимого нежелательного взаимодействия при приме­нении аторвастатина с *гипотензивными средствами и эстрогенами* в рамках заместительной терапии не отмечено.

Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с *ингибиторами протеазы* ВИЧ (комбина­ция лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунави­ра и ритонавира, фосампренавира, фосампренавира с ритонавиром и нелфинавиром), *ингибиторами протеазы гепатита С* (боцепренавир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

*Эзетимиб*

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

*Колхицин*

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении аторвастатина с колхицином, в связи с увеличением риска развития миопатии.

*Грейпфрутовый сок*

Употребление сока грейпфрута в период применения препарата может приводить к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови, поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более ком­понентов, которые ингибируют изофермент СYP3A4. В связи с этим пациенты, принимающие аторвастатин, должны избегать употребления грейпфрутового сока более 1,2 л в день.

**Особые указания**

Перед началом терапии препаратом аторвастатин пациенту необхо­димо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, кото­рую необходимо соблюдать во время всего периода лечения.

При применении аторвастатина может отмечаться повышение ак­тивности КФК и аминотрансфераз. Это повышение, как правило, не­большое и не имеет клинического значения. Однако рекомендуется контролировать уровень активности «печеночных» ферментов перед началом лечения, через 6 недель, 12 недель после начала применения препарата и после увеличения дозы, а также периодически во время всего периода применения. Если отмечается трехкратное повышение активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с верхней границей нормы, лечение препаратом должно быть прекращено.

Повышение сывороточной активности аминотрансфераз зависит от дозы препарата и является обратимым у всех пациентов.

Возможно, превышение верхней границы нормы активности КФК примерно в 10 раз.

На фоне приема препарата возможна миалгия.

Диагноз миопатии (боль в мышцах или мышечная слабость в сочетании с повышением активности КФК) вероятен у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. При лечении препаратом аторвастатин, как и при применении других статинов, редко, но возможно развитие рабдомиолиза, приводящее к острой почечной недостаточности, обу­ловленной миоглобинурией. Риск этого осложнения возрастает при одновременном приеме с аторвастатином одного или нескольких из следующих лекарственных препаратов: фибратов, никотиновой кисло­ты в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), циклоспорина (суточ­ная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг), нефазадона, не­которых антибиотиков (эритромицин, кларитромицин, квинупристин/ далфопристин), противогрибковых средств из группы азолов (флукона­зол, итраконазол, кетоконазол), ингибиторов ВИЧ-протеаз (индинавир, ритонавир).

Не рекомендуется одновременное применение аторвастатина и 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 одновременного 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.

При появлении симптомов миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности рекомендуется определить сыво­роточную активность КФК. Если активность КФК превышает верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, лечение следует прекратить. При дифференциальном диагнозе болей за грудиной, следует учитывать

возможность увеличения сывороточной активности КФК при приеме препарата.

Необходимо регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из вышеперечисленных средств.

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

Препарат содержит лактозы моногидрат, в связи с чем, его примене­ние пациентами с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.

*Влияние на мозговое кровообращение (профилактика инсульта путем интенсивной липидснижающей терапии)*

При ретроспективном анализе различных подвидов инсульта у лиц, не страдающих ишемической болезнью сердца, которые недавно (в течение 6 месяцев) перенесли инсульт или транзиторную ишеми­ческую атаку, был выявлен более высокий риск геморрагического инсульта у пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с плацебо. Особенно высокий риск отмечался у паци­ентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный ин­фаркт на момент начала исследования. Для пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт и принимающих аторвастатин в дозе 80 мг, соотношение риск/польза является неод­нозначным, и следует внимательно оценивать потенциальный риск развития геморрагического инсульта перед началом лечения.

*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 развиться 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 натошак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 мг/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 (статинами), особенно на фоне длительной терапии, отмечались единичные случаи интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорад­ка). В случае, если у пациента подозревается интерстициальное забо­левание легких, следует отменить терапию аторвастатином.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие concentraции внимания и быстрых психомоторных реакций**

Данных о влиянии аторвастатина на способность управлять автомо­билем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой пси­хомоторных реакций, нет. Однако учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой пси­хомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг или 20 мг или 40 мг. По 10 таблеток в контурную ячеековую упаковку из пленки поливи­нилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку из полимерных материалов.

По 3, 6 контурных ячеековых упаковок или 1 банку из полимерных ма­териалов вместе с инструкцией по медицинскому применению поме­щают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить контурную ячеековую упаковку или банку в пачке, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

**Производитель/организация, принимающая претензии потребителей**

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.

Тел./факс: (34355) 3-60-90.

**Адрес производства:**

Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса, д. 124-а.