

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
« 10 » сентября 2022 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АТОРИС®

Торговое наименование

Аторис®

Международное непатентованное наименование

Аторвастатин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро:

действующее вещество: аторвастатин кальция 10,36 мг или 20,72, мг, что эквивалентно 10 мг или 20 мг аторвастатина.

вспомогательные вещества: повидон, натрия лаурилсульфат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Оболочка: Опадрай II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 3000, тальк).

Описание

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты. ГМГ КоА-редуктазы ингибиторы. Аторвастатин.

Код АТХ: С10АА05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аторвастатин представляет собой селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, регулирующего фермента, который участвует в превращении 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А в мевалонат, являющийся предшественником стеролов, в том числе холестерина. В печени триглицериды и холестерин инкорпорируются в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются в периферические ткани. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) образуются из ЛПОНП и катаболизируются преимущественно через рецептор, обладающий высоким сродством с ЛПНП (рецептор ЛПНП).

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина в плазме и концентрацию липопротеина

в сыворотке посредством ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и, следовательно, биосинтеза холестерина в печени, а также увеличивает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что способствует усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает выработку ЛПНП и количество ЛПНП-частиц. Аторвастатин вызывает абсолютное и длительное усиление активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благотворным изменением качества циркулирующих ЛПНП-частиц. Аторвастатин эффективно снижает уровень Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами. В ходе исследования дозозависимого эффекта при применении аторвастатина отмечалось снижение концентрации общего Хс (холестерина) (30% - 46%), Хс-ЛПНП (41% - 61%), аполипопротеина В (34% - 50%) и триглицеридов (14% - 33%), при этом наблюдалось переменное повышение концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП) и аполипопротеина А1. Данные устойчивые результаты наблюдались у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, с несемейными формами гиперхолестеринемии и со смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с неинсулинозависимым сахарным диабетом.

Доказано, что снижение концентраций общего Хс, Хс-ЛПНП и алипопротеина В уменьшает риск сердечно-сосудистых патологий и сердечно-сосудистой смертности.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Проводилось многоцентровое 8-недельное открытое исследование (изучалось применение с факультативной фазой различной длительности). Для участия в исследовании были отобраны 335 пациентов, 89 из которых страдали гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. У данных 89 пациентов концентрация Хс-ЛПНП в среднем снизилась примерно на 20%. Аторвастатин применялся в дозах до 80 мг/день.

Атеросклероз

В исследовании под названием REVERSAL изучалась реверсия атеросклероза посредством интенсивной гиполипидемической терапии. Эффект интенсивного гиполипидемического лечения коронарного атеросклероза с применением аторвастатина 80 мг сравнивался эффектом стандартной гиполипидемической терапии с применением правастатина 40 мг. При проведении рентгенографии кровеносных сосудов у пациентов с коронарной болезнью сердца применялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВУЗИ). В данном рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, контролируемом исследовании ВУЗИ в начале исследования и через 18 месяцев участвовали 502 пациента. В группе аторвастатина (n = 253) прогрессирование атеросклероза отмечено не было.

Медианное изменение от исходного уровня общего объема атеромы в процентах (основной критерий исследования) составило -0,4% (значение $p = 0,98$) в группе аторвастатина и +2,7% (значение $p = 0,001$) в группе правастатина (n = 249). При сравнении с правастатином эффекты аторвастатина имели статистическую значимость (значение $p = 0,02$). Влияние интенсивной гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые конечные точки (потребность в реваскуляризации, несмертельный инфаркт миокарда, коронарная смерть) в данном исследовании не изучалось.

В группе аторвастатина концентрация Хс-ЛПНП снизилась от исходного уровня 3,89 ммоль/л $\pm 0,7$ (150 мг/дл ± 28) до среднего значения 2,04 ммоль/л $\pm 0,8$ (78,9 мг/дл ± 30), а в группе правастатина концентрация Хс-ЛПНП снизилась от исходного уровня 3,89 ммоль/л $\pm 0,7$ (150 мг/дл ± 26) до среднего значения 2,85 ммоль/л $\pm 0,7$ (110 мг/дл ± 26) (значение $p < 0,0001$). Аторвастатин также значительно снизил среднюю концентрацию общего холестерина на 34,1% (правастатин: -18,4%, значение $p < 0,0001$), среднюю концентрацию триглицеридов на 20% (правастатин: -6,8%, значение $p < 0,0009$) и среднюю концентрацию аполипопротеина В на 39,1% (правастатин: -22,0%, значение $p < 0,0001$). При применении аторвастатина наблюдалось увеличение средней концентрации Хс-ЛПВП на 2,9% (правастатин: +5,6% при несущественном значении p). Концентрация С-реактивного белка в группе аторвастатина снизилась на 36,4%, а в группе правастатина – на 5,2% (значение $p <$

0,0001).

Результаты были получены при применении дозы 80 мг. Поэтому их нельзя экстраполировать на меньшие дозировки.

Профили безопасности и переносимости в двух группах были схожие.

Влияние интенсивной гиполипидемической терапии на основные сердечно-сосудистые конечные точки в данном исследовании не изучалось. В связи с этим, клиническая значимость представленных результатов в плане первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых патологий неизвестна.

Острый коронарный синдром

В исследовании под названием MIRACL эффект аторвастатина 80 мг оценивался у 3086 пациентов (группа аторвастатина n = 1538, группа плацебо n = 1548) с острым коронарным синдромом (Q-необразующий инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия). Терапия начиналась во время острой фазы после поступления в стационар и продолжалась на протяжении 16 недель. В группе аторвастатина 80 мг/день наблюдалось увеличение времени до наступления основного конечного показателя (смерть по любой причине, несмертельный инфаркт миокарда, реанимированная остановка сердца, стенокардия с признаками требующей госпитализации миокардиальной ишемии), что указывало на снижение риска на 16% (значение p = 0,048). Данный результат в основном обусловлен снижением на 26% показателя повторной госпитализации по поводу стенокардии с признаками миокардиальной ишемии (значение p = 0,018). Другие дополнительные конечные показатели, взятые по отдельности, не достигли уровня статистической значимости (в целом: плацебо 22,2%, аторвастатин 22,4%).

Профиль безопасности аторвастатина в исследовании MIRACL соответствовал данным, приведенным в разделе «Побочные эффекты».

Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы

Эффект применения аторвастатина для терапии несмертельной коронарной болезни сердца изучался в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ASCOT-LLA (англо-скандинавское исследование сердечно-сосудистых исходов с группой гиполипидемической терапии). Исследуемую популяцию составили гипертензивные пациенты в возрасте 40-79 лет без диагностированного инфаркта миокарда, не проходившие ранее терапию относительно стенокардии, с уровнем общего Хс $\leq 6,5$ ммоль/л (251 мг/дл). У всех пациентов имелись как минимум 3 заранее установленных фактора сердечно-сосудистого риска из перечисленных далее: мужской пол, возраст ≥ 55 лет, табакокурение, диабет, коронарная болезнь сердца (КБС) у ближайшего родственника, общий Хс: Хс-ЛПВП > 6 , болезнь периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, предшествующее цереброваскулярное нарушение, характерное отклонение результатов ЭКГ, протеинурия / альбуминурия. Не у всех отобранных пациентов отмечался высокий риск развития первого сердечно-сосудистого события.

Пациенты проходили антигипертензивную терапию (с применением амлодипина или атенолола), терапию с применением аторвастатина 10 мг/день (n = 5168) или получали плацебо (n = 5137).

Эффект абсолютного и относительного снижения риска при применении аторвастатина был следующим:

Заболевание	Относительное снижение риска (%)	Количество заболеваний (аторвастатин в сравнении с плацебо)	Абсолютное снижение риска 1 (%)	Значение p
Смертельная КБС + смертельный ИМ	36%	100 против 154	1,1%	0,0005
Сердечно-сосудистые	20%	389 против	1,9%	0,0008

события и процедуры ревазуляризации в целом		483		
Коронарные приступы в целом	29%	178 против 247	1,4%	0,0006

¹Исходя из разности показателей общей частоты событий за период последующего наблюдения с медианной продолжительностью 3,3 года.

КБС = коронарная болезнь сердца; ИМ = инфаркт миокарда.

Существенное снижение показателей как общей, так и сердечно-сосудистой смертности отмечено не было (185 событий против 212, значение $p = 0,17$; 74 события против 82, значение $p = 0,51$). Влияние фактора половой принадлежности по результатам анализа в подгруппах (81% - мужчины, 19% - женщины): отмечен благоприятный эффект у мужчин, определить эффект у женщин не представилось возможным, вероятно, вследствие невысокой частоты событий в подгруппе. Показатели как общей, так и сердечно-сосудистой смертности были выше у пациентов женского пола (38 случаев против 30 и 17 случаев против 12), однако они не были статистически значимыми. Отмечалось значительное влияние со стороны антигипертензивной терапии на исходном уровне. Существенное снижение основного конечного показателя (смертельная КБС + несмертельный ИМ) наблюдалось в результате терапии аторвастатином у пациентов, получавших амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), значение $p = 0,00008$), чего нельзя сказать о пациентах, получавших атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), значение $p = 0,287$).

Исследование под названием CARDS (совместное исследование применения аторвастатина у диабетических больных) проводилось с целью изучения влияния применения аторвастатина на смертельное и несмертельное сердечно-сосудистое заболевание. Для участия в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании были отобраны пациенты с диабетом 2 типов в возрасте 40-75 лет без предшествующего сердечно-сосудистого заболевания с концентрацией Хс-ЛПНП $\leq 4,14$ ммоль/л (160 мг/дл) и с уровнем триглицеридов $\leq 6,78$ ммоль/л (600 мг/дл). У всех пациентов имелся как минимум 1 из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, табакокурение, ретинопатия, микроальбуминурия или макроальбуминурия.

Пациенты получали аторвастатин 10 мг/день ($n = 1428$) или плацебо ($n = 1410$), медианная продолжительность периода последующего наблюдения составила 3,9 года.

Эффект абсолютного и относительного снижения риска при применении аторвастатина был следующим:

Заболевание	Относительное снижение риска (%)	Количество заболеваний (аторвастатин в сравнении с плацебо)	Абсолютное снижение риска ¹ (%)	Значение p
Основные сердечно-сосудистые события (смертельный и несмертельный ОИМ, бессимптомный ИМ, смерть вследствие острой КБС, нестабильная стенокардия, АКШ, ЧТКА, ревазуляризация, инсульт)	37%	83 против 127	3,2%	0,0010
ИМ (смертельный и несмертельный ОИМ, бессимптомный ИМ)	42%	38 против 64	1,9%	0,0070
Инсульты (смертельные и	48%	21 против 39	1,3%	0,0163

несмертельные)				
----------------	--	--	--	--

¹Исходя из разности показателей общей частоты событий за период последующего наблюдения с медианной продолжительностью 3,9 лет

ОМИ = острый инфаркт миокарда; АКШ = аорто-коронарное шунтирование; КБС = коронарная болезнь сердца; ИМ = инфаркт миокарда; ЧТКА = чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Эффект терапии не зависел от половой принадлежности, возраста и исходного уровня Хс-ЛПНП. Отмечалась благоприятная тенденция к снижению уровня смертности (82 смерти в группе плацебо против 61 смерти в группе аторвастатина, значение $p = 0,0592$).

Вторичный инсульт

В исследовании профилактики инсульта посредством интенсивного снижения уровня холестерина (исследование SPARCL) участвовал 4731 пациент. Участники получали аторвастатин 80 мг/день или плацебо. Все отобранные пациенты без коронарной болезни сердца (КБС) в анамнезе на протяжении 6 предшествующих месяцев перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Мужчины составляли 60% участников, средний возраст пациентов – 63 года (от 21 года до 92 лет), средний уровень ЛПНП на исходном уровне составил 133 мг/дл (3,4 ммоль/л). При проведении терапии средний уровень Хс-ЛПНП в группе аторвастатина составил 73 мг/дл (1,9 ммоль/л), а в группе плацебо – 129 мг/дл (3,3 ммоль/л). Медианная продолжительность периода последующего наблюдения – 4,9 года. В сравнении с плацебо аторвастатин 80 мг/день снизил риск основного конечного показателя (смертельный или несмертельный инсульт) на 15% (HR 0,85; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,72 - 1,00; значение $p = 0,05$ или 0,84; 95%-ный ДИ 0,71 - 0,99; значение $p = 0,03$ после корректировки с учетом исходных факторов). Показатели общей смертности: группа аторвастатина – 9,1% (216/2365), группа плацебо – 8,9% (211/2366).

Данные ретроспективного анализа: применение аторвастатина 80 мг снизило частоту случаев ишемического инсульта (218/2365, 9,2% против 274/2366, 11,6%, значение $p = 0,01$) и увеличило частоту случаев геморрагического инсульта (55/2365, 2,3% против 33/2366, 1,4%, значение $p = 0,02$) по сравнению с плацебо.

- Повышенный риск геморрагического инсульта отмечался у пациентов, на момент включения в исследование уже перенесших геморрагический инсульт (7/45 в группе аторвастатина против 2/48 в группе плацебо; HR 4,06; 95%-ный ДИ 0,84 – 19,57). Риск ишемического инсульта был практически одинаковым в обеих группах (3/45 в группе аторвастатина против 2/48 в группе плацебо; HR 1,64; 95%-ный ДИ, 0,27 – 9,82).
- Повышенный риск геморрагического инсульта отмечался у пациентов, на момент включения в исследование перенесших лакунарный инфаркт (20/708 в группе аторвастатина против 4/701 в группе плацебо; HR 4,99; 95%-ный ДИ 1,71 – 14,61), при этом у данных пациентов наблюдался пониженный риск ишемического инсульта (79/708 в группе аторвастатина против 102/701 в группе плацебо; HR 0,76; 95%-ный ДИ 0,57 – 1,02). Можно предположить, что повышенный риск инсульта характерен для пациентов с ранее перенесенным лакунарным инфарктом, получавших аторвастатин 80 мг/день.

Показатели общей смертности в подгруппе пациентов с ранее перенесенным геморрагическим инсультом: группа аторвастатина – 15,6% (7/45), группа плацебо – 10,4% (5/48). Показатели общей смертности в подгруппе пациентов с ранее перенесенным лакунарным инфарктом: группа аторвастатина – 10,9% (77/708), группа плацебо – 9,1%

(64/701).

Пациенты детского возраста

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет

Открытое 8-недельное исследование фармакокинетических и фармакодинамических свойств, а также безопасности и переносимости аторвастатина проводилось с участием детей и подростков с генетически подтвержденной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и концентрацией Хс-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л на исходном уровне. В общей сложности в исследовании принимали участие 39 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. В группу А вошли 15 детей в возрасте от 6 до 12 лет (стадия 1 по Таннеру). Группа В была сформирована из 24 детей в возрасте от 10 до 17 (стадия ≥ 2 по Таннеру).

В группе А начальная суточная доза аторвастатина в форме жевательной таблетки составила 5 мг, а в группе В – 10 мг (в форме таблетки). Условиями исследования допускалось удвоение дозы в случае хорошей переносимости аторвастатина, если в отметке времени «Неделя 4» не достигался целевой показатель уровня Хс-ЛПНП $< 3,35$ ммоль/л.

К отметке времени «Неделя 2» у всех субъектов исследования отмечалось снижение средних показателей Хс-ЛПНП, общего Хс и аполипопротеина В. У пациентов, получавших удвоенную дозу, дополнительное снижение наблюдалось уже через 2 недели при проведении первой оценки после увеличения дозы. Средние снижения показателей липидов в процентах были сходными в обеих группах независимо от того, продолжали ли они получать начальную дозу или получали удвоенную дозу. В отметке времени Неделя 8 изменения уровней Хс-ЛПНП и общего Хс от исходных значений составили 40% и 30%, соответственно, независимо от дозы.

271 ребенок мужского и женского пола в возрасте от 6 до 15 лет, страдающий ГСНГ, был включен во второе открытое несравнительное исследование и получал лечение аторвастатином в течение трех лет. Критериями включения в исследования являлось подтверждение наличия ГНСГ, а также исходный уровень Хс-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л (приблизительно 152 мг/дл). В исследовании участвовало 139 детей с 1-й стадией развития по шкале Таннера (как правило, в возрасте от 6 до 10 лет). Аторвастатин (жевательная таблетка) в дозе, составляющей 5 мг, принимался (1 раз в сутки) детьми младше 10 лет. Дети в возрасте 10 лет и старше принимали аторвастатин в дозе 10 мг (1 раз в сутки). Всем детям могли увеличивать дозу до более высоких значений, чтобы достичь уровня холестерина Хс-ЛПНП $< 3,35$ ммоль/л. Средняя взвешенная доза для детей в возрасте от 6 до 9 лет составляла 19,6 мг, а средняя взвешенная доза для детей в возрасте 10 лет и старше составляет 23,9 мг. Среднее исходное значение Хс-ЛПНП (+/- СО) составляло 6,12 (1,26) ммоль /л, которое приблизительно составляло 233 (48) мг/дл. Итоговые результаты представлены в таблице ниже.

Данные подтверждали отсутствие воздействия препарата на какой-либо из параметров роста и развития (т.е. рост, массу тела, индекс массы тела, стадию полового развития по шкале Таннера, оценку исследователем общего созревания и развития) у пациентов детского и подросткового возраста, страдающих ГНСН, которые получали лечение аторвастатином в ходе трехлетнего исследования. Согласно оценке исследователем на визитах не было отмечено воздействия препарата на рост, вес и индекс массы тела в зависимости от возраста и пола.

Таблица 3. Гиполипидемические эффекты аторвастатина у мальчиков и девочек подросткового возраста, страдающих гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ммоль л).

Момент времени	N	ОХ (СО)	Хс-ЛПНП (СО)	Х-ЛПВП (СО)	ТГ (СО)	Апо-В (СО) [#]
----------------	---	---------	--------------	-------------	---------	-------------------------

Исходный уровень	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Месяц 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Месяц 36/ОЛ	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

ОХ-общий холестерин; Хс-ЛПНП-холестерин липопротеинов низкой плотности; Х-ЛПВП-холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ-триглицериды; Апо-В-аполипротеин В; «Месяц 36/ОЛ» - включены данные последнего визита пациентов, прекративших участие до истечения запланированных 36 месяцев в отношении пациентов, завершивших участие в исследовании в течение 36 месяцев; «*» - N на 30-й месяц для этого параметра составляло 207; «**» - N на исходном уровне для этого параметра составляло 270; «***» - N для месяца 36/ОЛ для этого параметра составляло 243; «#» - г/л для Апо-В.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет

Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с последующей открытой фазой проводилось с участием 187 детей (мальчиков и девочек, у которых уже была первая менструация) в возрасте от 10 до 17 лет (средний возраст 14,1 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СИ) или с тяжелой гиперхолестеринемией. После рандомизации 140 субъектов исследования получали аторвастатин, а 47 – плацебо на протяжении 26 недель, после чего в течение следующих 26 недель все субъекты исследования получали аторвастатин. Суточная доза аторвастатина (за один прием) составляла 10 мг в течение первых 4 недель. После этого, если уровень Хс-ЛПНП превышал 3,36 ммоль/л, доза титровалась до 20 мг. На протяжении 26-недельной двойной слепой фазы исследования при применении аторвастатина отмечалось существенное снижение уровней общего Хс, Хс-ЛПНП, триглицеридов и аполипротеина В в плазме. Средний уровень Хс-ЛПНП составил 3,38 ммоль/л (диапазон: 1,81 – 6,26 ммоль/л) в группе аторвастатина и 5,91 ммоль/л (диапазон: 3,93 – 9,96 ммоль/л) в группе плацебо в течение 26-недельной двойной слепой фазы.

В дополнительном исследовании с участием пациентов детского возраста (10 – 18 лет) с гиперхолестеринемией терапия аторвастатином сравнивалась с терапией колестиполом. В отметке времени «Неделя 26» в группе аторвастатина (N = 25) отмечалось значительное снижение концентрации Хс-ЛПНП (значение $p < 0,05$) по сравнению с результатами, полученными в группе колестипола (N = 31).

Исследование применения аторвастатина так же проводилось с участием пациентов детского возраста с тяжелой гиперхолестеринемией (включая гомозиготную гиперхолестеринемия), 46 детей получали аторвастатин, доза которого титровалась в соответствии с ответом на терапию (некоторые испытуемые получали 80 мг аторвастатина в день). Исследование проводилось на протяжении 3 лет: уровень Хс-ЛПНП был снижен на 36%.

Долгосрочная эффективность терапии аторвастатином, проводившейся в детстве, в плане снижения заболеваемости и смертности во взрослом возрасте не была определена.

Европейское агентство лекарственных средств не требует предоставления результатов исследований применения аторвастатина для лечения гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей в возрасте от 0 до < 6 лет и для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, комбинированной (смешанной) гиперхолестеринемии, первичной гиперхолестеринемии и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у детей в возрасте от 0 до < 18 лет.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь аторвастатин быстро всасывается, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) наблюдаются через 1 – 2 часа. Степень всасывания возрастает пропорционально дозе аторвастатина. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, после приема внутрь составляет 95% - 99% по сравнению с аторвастатином в форме раствора для перорального введения. Абсолютная биодоступность аторвастатина равна примерно 12%, а системная доступность ингибирующей активности по отношению ГМК-КоА-редуктазе составляет около 30%. Низкая системная доступность обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или метаболизмом при «первом прохождении» через печень.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина примерно равен 381 л. Степень связывания аторвастатина с белками плазмы \geq 98%.

Биотрансформация

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 с образованием орто- и парагидроксилированных производных, а также различных продуктов бета-окисления. Дальнейший метаболизм данных продуктов проходит путем глюкуронидации. Данные исследований *in vitro* показывают, что подавление редуктазы ГМК-КоА орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ее подавлению аторвастатином. Ингибирующая активность в отношении ГМК-КоА-редуктазы в плазме примерно на 70% обусловлена активностью циркулирующих метаболитов.

Выведение

После печеночного и/или внепеченочного метаболизма аторвастатин выводится преимущественно с желчью. Вместе с тем, аторвастатин не подвергается в значительной степени кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови человека составляет около 14 часов. Полупериод ингибирующей активности по отношению к ГМК-КоА-редуктазе равен примерно 20 – 30 часам, что объясняется присутствием активных метаболитов.

Аторвастатин является субстратом по отношению к транспортным белкам, например, к ферменту-переносчику 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) в печени. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Также аторвастатин идентифицируется как субстрат белка с множественной лекарственной устойчивостью (MDR1) и белка с устойчивостью к раку молочной железы (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме у здоровых пожилых пациентов выше, чем у молодых людей, достигших совершеннолетия; в то же время липидные эффекты сопоставимы с эффектами, наблюдавшимися у пациентов более молодого возраста.

Пациенты детского возраста: в открытом 8-недельном исследовании (стадии 1 (N = 15) и \geq 2 (N = 24) по Таннеру) дети (возраст 6 – 17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем Хс-ЛПНП на исходном уровне \geq 4 ммоль/л получали аторвастатин 5 мг или 10 мг в форме жевательных таблеток, либо 10 мг или 20 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, один раз в день, соответственно. Масса тела была единственно независимой переменной в фармакокинетической модели популяции аторвастатина. Кажущийся клиренс при пероральном приеме аторвастатина у субъектов исследования детского возраста был схож с аналогичным показателем у взрослых при условии аллометрического пересчета по массе тела. Устойчивое снижение уровней Хс-ЛПНП и общего Хс наблюдались по всем диапазонам воздействия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина.

Фактор половой принадлежности: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в организме женщин отличаются от данных показателей у мужчин (у женщин C_{max} примерно на 20% выше, а значение AUC примерно на 10% ниже). Эти различия не имеют

клинической значимости, поскольку существенные различия между липидными эффектами у мужчин и женщин не отмечены.

Почечная недостаточность: наличие почечной недостаточности не влияет на концентрацию в плазме и на липидные эффекты аторвастатина и его активных метаболитов.

Печеночная недостаточность: у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме заметно более высокие (C_{max} и AUC превышены, соответственно, в 16 и 11 раз).

Полиморфизм SLCO1B1: в печеночном захвате всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, участвует транспортер OATP1B1. Пациенты с полиморфизмом SLCO1B1 подвержены риску усиления воздействия аторвастатина, что чревато увеличением риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм в гене с кодом OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) связан с увеличением воздействия аторвастатина в 2,4 раза (AUC), если сравнивать с лицами без данного варианта генотипа (с.521TT). В какой степени данное обстоятельство может отразиться на эффективности, неизвестно.

Показания к применению

Гиперхолестеролемиа

Аторвастатин назначается в качестве дополнения к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, холестерина ЛНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛВП (липопротеина высокой плотности) у больных с первичной гиперхолестеринемией (наследственной гетерозиготной и ненаследственной гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (Фредриксоновский тип Па и Пб), повышенным уровнем триглицерида в плазме (Фредриксоновский тип П), в тех случаях, когда диета не оказывает достаточного эффекта. Аторвастатин также показан для понижения уровня общего холестерина и холестерина ЛНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в тех случаях, когда нет достаточной реакции на диету или другие нелекарственные мероприятия.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Пациентам без клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания, с дислипидемией или без нее, но с множественными факторами риска ишемической болезни сердца, такими как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий холестерин ЛВП (Хс-ЛВП) или с ранней ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, показано применение аторвастатина для:

- уменьшения риска летальности при ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда;
- уменьшения риска развития инсульта;
- уменьшения риска подвергнуться операции ревааскуляризации и риска развития стенокардии;
- уменьшения риска госпитализации по поводу ХСН;
- уменьшения риска развития стенокардии.

Применение у детей (пациенты в возрасте 10 – 17 лет)

Аторвастатин показан в качестве дополнения к диете для снижения уровня общего холестерина, холестерина ЛНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В у девочек после менархе и у мальчиков в возрасте 10 – 17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией в анамнезе, если после соответствующей пробной лечебной диеты имеются следующие показатели:

- а. уровень холестерина – ЛНП остается > 190 мг/дл или
- б. уровень холестерина – ЛНП остается > 160 мг/дл и при этом:

* имеется наследственная предрасположенность к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний или

* на данный момент у детей имеются 2 или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Режим дозирования и способ применения

До начала лечения Аторис[®]ом пациент должен быть переведен на диету, обеспечивающую снижение содержания липидов в крови, которую необходимо соблюдать в течение терапии препаратом.

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг ежедневно. В зависимости от требуемого эффекта суточная доза может быть увеличена не более, чем до 80 мг. Пациент должен принимать Аторис[®] однократно в любое время дня, но в одно и то же время каждый день. Препарат принимают независимо от приема пищи. Существенный терапевтический эффект отмечается после двух недель лечения, а максимальный эффект развивается через четыре недели. Поэтому дозировку не следует изменять раньше, чем через четыре недели после начала приема препарата в предыдущей дозе.

Первичная (гетерозиготная семейная и полигенная) гиперхолестеринемия (тип IIa) и смешанная гиперлипидемия (тип IIb)

Лечение начинается с рекомендуемой начальной дозы, которую в зависимости от эффекта увеличивают после четырех недель лечения первоначально выбранной дозой. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Взрослые пациенты. Диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии. Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. У большинства пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией оптимальный эффект наблюдался при использовании препарата в суточной дозе 80 мг. Аторис[®] используется в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или как основное лечение, если терапия с помощью других методов невозможна.

У лиц пожилого возраста и у больных с почечной недостаточностью не следует изменять рекомендуемые дозы Аторис[®]а.

У пациентов с нарушениями функции печени необходима осторожность в связи с замедлением выведения препарата из организма. В подобной ситуации следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели, и при выявлении значительных патологических изменений доза должна быть уменьшена, или лечение должно быть прекращено. Аторис[®] противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии. При устойчивом повышении верхней границы нормы уровня трансаминаз более чем в 3 раза рекомендуется снизить дозировку препарата или прекратить его применение.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимающих противовирусные препараты против гепатита С такие как эльбасвир / grazoprevir или летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции, одновременно с аторвастатином, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг / день

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

Применение в педиатрии

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей отсутствуют. Аторис[®] может быть назначен детям только врачом-специалистом. Опыт применения аторвастатина для лечения детей ограничивается только лишь небольшой популяцией больных (возраст 10 – 17 лет), страдающих некоторыми формами тяжелой дислипидемии (как, например, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия). Рекомендуемая начальная суточная доза Аторис[®]а для этой группы больных составляет 10 мг; в зависимости от эффективности и переносимости препарата она может быть увеличена до 80 мг в сутки. Последующее наблюдение за развитием этих детей не осуществлялось.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у детей (в возрасте 10 – 17 лет)

Рекомендуемая начальная доза аторвастатина для пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10 лет и старше составляет 10 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в день с учетом реакции на лечение и переносимости. Дозы лекарственного средства подбираются индивидуально в соответствии с рекомендованной целью терапии. Коррекцию дозы следует делать с интервалами в 4 недели или более. Титрование дозы до 80 мг в день поддерживается данными исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, и ограниченными клиническими данными исследований, проведенных с участием детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности, полученные в ходе открытых исследований у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 10 лет. Аторвастатин не показан для лечения пациентов младше 10 лет.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной стадии;
- персистирующее повышенное содержание сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза) неясного генеза;
- беременность и период лактации;
- лечение противовирусными препаратами, применяемыми для лечения гепатита С, глекапревир/пибрентасвир;
- 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 фуслидовой кислотой;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Нежелательные реакции

Подобно любым другим лекарственным средствам Аторис® может вызывать нежелательные реакции, хотя они проявляются не у всех пациентов.

Побочные эффекты, которые могут возникнуть в процессе лечения аторвастатином, подразделяются на следующие группы по частоте возникновения: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), неизвестные (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

- частые: назофарингит.

Нарушения со стороны системы кроветворения

- редкие: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

- частые: аллергические реакции
- очень редкие: анафилаксия

Нарушения метаболизма и питания

- частые: гипергликемия
- нечастые: гипогликемия, потеря веса, анорексия

Психиатрические расстройства

- нечастые: кошмарные сновидения, бессонница

Нарушения со стороны нервной системы

- частые: головная боль
- нечастые: головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия

– редкие: периферическая нейропатия

Нарушения со стороны органа зрения

– частые: расфокусированное зрение

– редкие: зрительное нарушение

Нарушения со стороны органа слуха и системы лабиринта

– нечастые: тиннитус (шум в ушах)

– очень редкие: потеря слуха

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

– частые: глоточно-гортанная боль, эпистаксис

Гепатобилиарные нарушения

– нечастые: гепатит

– редкие: холестаза

– очень редкие: печеночная недостаточность

Нарушения со стороны ЖКТ

– частые: тошнота, метеоризм, диспепсия, запор, диарея

– нечастые: рвота, боли в области живота, отрыжка, панкреатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

– нечастые: крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция

– редкие: ангионевротический отек, буллезная сыпь (мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы

– частые: миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, опухание суставов

– нечастые: боль в шее, мышечное утомление

– редкие: миопатия, миозит, рабдомиолиз, (включая красно-коричневое обесцвечивание мочи), разрыв мышцы, тендинопатия, иногда осложненная разрывами

– очень редкие: синдром-волчанки

– неизвестные: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

– очень редкие: гинекомастия

Общие нарушения

– нечастые: астения, периферические отеки, недомогание, боль в груди, утомляемость, пирексия

Лабораторные показатели

– частые: отклонения функциональных проб печени, повышенные уровни креатининкиназы (КК) в крови

– нечастые: положительные результаты анализа на лейкоциты в моче.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, при терапии аторвастатином у пациентов отмечались повышенные уровни трансаминаз в сыворотке. Данные изменения носили, как правило, слабый, преходящий характер и не требовали прерывания терапии. Клинически существенные (превышение верхнего предела нормы > 3 раза) повышенные уровни трансаминаз в сыворотке отмечались у 0,8% пациентов, получавших аторвастатин. Данные отклонения были дозозависимыми и обратимыми у всех пациентов.

Повышенные уровни креатинкиназы (КК), превышавшие более чем в 3 раза верхний предел нормы, наблюдались у 2,5% пациентов, получавших аторвастатин; схожие результаты отмечены при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в клинических исследованиях. Уровни, превышавшие в 10 раз верхний предел нормы, отмечались у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин.

Дети

У детей в возрасте от 10 до 17 лет, получавших лечение аторвастатином, отмечался профиль нежелательных явлений, аналогичный таковому у пациентов, получавших плацебо, при этом наиболее часто встречавшимися в обеих группах нежелательными явлениями, независимо от оценки причинно-следственной связи, были инфекции. В 3-летнем исследовании не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание согласно оценке общего созревания и развития, оценке стадий по шкале Таннера и измерению роста и массы тела. Профиль безопасности и переносимости у детей был аналогичен известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых.

База клинических данных по безопасности включает данные по безопасности для 520 детей, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были в возрасте < 6 лет, 121 пациент был в возрасте от 6 до 9 лет, и 392 пациента были в возрасте от 10 до 17 лет. На основании имеющихся данных частота развития, вид и степень тяжести нежелательных реакций у детей аналогичны таковым у взрослых.

Перечисленные далее нежелательные явления наблюдались при применении отдельных статинов:

- Сексуальная дисфункция
- Подавленное состояние
- Редкие случаи интерстициального заболевания легких, в частности при длительной терапии

Особые указания и меры предосторожности при применении

Действие на печень

Аторис® следует с осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, а также с заболеваниями печени в анамнезе.

Лечение Аторис®ом может привести к повышению активности «печеночных» ферментов в сыворотке. Это повышение, как правило, небольшое и не имеет клинического значения; однако рекомендуется определить активность «печеночных» ферментов в сыворотке крови до начала лечения, а затем регулярно контролировать их активность в ходе лечения. Если отмечается более чем трехкратное повышение активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с верхней границей нормального диапазона, то лечение аторвастатином следует прекратить.

Профилактика инсульта посредством интенсивного снижения уровня холестерина

В ходе проведенных исследований было установлено, что среди пациентов, не страдающих коронарной болезнью сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку геморрагический инсульт отмечался чаще у пациентов, получавших 80 мг аторвастатина, чем у пациентов, получавших плацебо. В особенности повышенный риск наблюдался у пациентов, уже перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт на момент начала исследования. Применительно к пациентам с ранее перенесенным геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом баланс соотношения риск/польза дозы аторвастатина 80 мг не ясен; следует тщательно оценить возможный риск геморрагического инсульта, прежде чем начинать терапию

Воздействие на скелетные мышцы

Лечение Аторис®ом редких случаях может оказывать воздействие на скелетную мускулатуру, вызывая миалгию, миозит и миопатию, которые могут привести к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск этих осложнений возрастает при одновременном приеме с Аторис®ом одного или нескольких из следующих лекарственных препаратов: производные фиброевой кислоты, ниацин, циклоспорин, нефазодон, некоторые антибиотики, противогрибковые средства из группы "азолов" и ингибиторы ВИЧ-протеаз. При появлении симптомов миопатии рекомендуется определить активность креатинкиназы в сыворотке. При существенном повышении активности этого фермента (более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы) следует отменить лечение. Повышение активности креатинкиназы при лечении Аторис®ом следует принимать во внимание при

дифференциальной диагностике ретростернальных болей.

Во время или после лечения статинами, включая аторвастатин, были зарегистрированы очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИНМ). ИНМ клинически характеризуется проксимальной мышечной слабостью и повышением креатинкиназы в сыворотке, которая сохраняется, несмотря на прекращение лечения статинами.

Аторвастатин нельзя применять одновременно с системными препаратами фузидиевой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. У пациентов, для которых применение фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Были сообщения о рабдомиолизе (включая некоторые смертельные случаи) у пациентов, получавших фузидиевую кислоту и статины в комбинации. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

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.

Интерстициальное заболевание легких

При проведении терапии с применением некоторых статинов, в особенности при длительной терапии, крайне редко наблюдались случаи интерстициального заболевания легких. Проявления заболевания включают такие симптомы, как диспноэ, сухой кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадочное состояние). В случае подозрения на интерстициальное заболевание легких терапию статинами следует прекратить.

До начала терапии

Аторвастатин следует назначать с осторожностью пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу. Уровень КК следует определять до начала терапии в следующих случаях:

- Почечная недостаточность
- Гипотироз
- Наследственные мышечные заболевания в индивидуальном или семейном анамнезе
- Предшествующая мышечная токсичность в связи с применением статинов или фибратов
- Предшествующее заболевание печени и/или злоупотребление алкоголем
- Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет) – необходимость данных лабораторных исследований в этом случае вызвана также наличием других факторов предрасположенности к рабдомиолизу
- Случаи повышенной концентрации в плазме (например, случаи взаимодействия и применения в особых популяциях, включая генетические субпопуляции).

В перечисленных выше случаях следует оценить соотношение между риском и возможной пользой, рекомендуется клиническое наблюдение.

При существенном повышении концентрации КК (превышение верхнего предела нормы более чем в 5 раз) на исходном уровне начинать лечение не следует.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины повышают уровень глюкозы в крови и их прием пациентами с высоким уровнем риска развития сахарного диабета может в некоторых случаях сопровождаться развитием гипергликемии такого уровня, при котором целесообразно проведение гипогликемических мер. Тем не менее, польза статинов для сосудистой системы перевешивает этот риск, и поэтому наличие данного риска не является основанием для прекращения терапии статинами. У пациентов группа риска (уровень

глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия) показано динамическое наблюдение за состоянием здоровья и показателями биохимического исследования крови в соответствии с национальными рекомендациями.

Применение в детском возрасте

Не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание в ходе трехлетнего исследования на основании оценки общего созревания и развития, оценка по шкале Таннера и измерения роста и массы тела.

Специальная информация о вспомогательных веществах лекарственного средства

Аторис® содержит лактозу. Данный препарат не подходит пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

У женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции, использование Аторис® не рекомендуется. Если планируется беременность, то пациентка должна прекратить прием Аторис® по меньшей мере за месяц до наступления запланированной беременности.

Аторис® противопоказан беременным женщинам и кормящим матерям. В ходе исследований на животных было продемонстрировано, что риск для внутриутробного развития плода превышает благоприятное воздействие на мать. Неизвестно, экскретируется ли аторвастатин с грудным молоком. У некоторых видов животных концентрация аторвастатина в крови была такой же, как и в материнском молоке.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Аторис® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Действие препаратов на аторвастатин при одновременном применении

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом печеночных транспортеров, органических анионотранспортирующих полипептидов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицирован как субстрат мультирезистентного протеина 1 (MDR1) и протеина сопротивного к раку груди (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 или транспортных белков может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме и усилить риск развития миопатии. Увеличению данного риска может также способствовать одновременное применение аторвастатина и других лекарственных препаратов, вызывающих миопатию, например, производных фиброевой кислоты, противовирусные препараты для лечения гепатита С (ВГС) (боцепревир и телапревир, эльбасвир/гразопревир, ледисвир/софосбувир), эзетимиба.

Ингибиторы CYP3A4

При применении сильных ингибиторов CYP3A4 отмечалось значительное увеличение концентрации аторвастатина. При возможности следует избегать совместного применения аторвастатина и сильных ингибиторов CYP3A4 (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, некоторые противовирусные средства, используемые для лечения ВИЧ (например, элбасвир/гразопревир) и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, дарунавир, (типранавир/ритонавир и др.). В случаях, когда совместное применение данных препаратов и аторвастатина неизбежно, рекомендуется применять более низкие начальные и более низкие максимальные дозы аторвастатина, также следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Умеренные ингибиторы CYP3A4 (эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут

увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме. Повышенный риск развития миопатии наблюдался при совместном применении эритромицина и статинов. Исследования действия амиодарона и верапамила на аторвастатин не проводились. Как амиодарон, так и верапамил являются ингибиторами СYP3A4, поэтому совместное применение с аторвастатином может привести к увеличению степени воздействия последнего. Поэтому при совместном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов СYP3A4 следует применять более низкую максимальную дозу аторвастатина, также рекомендуется надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов. После начала применения или коррекции дозы ингибитора следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Грейпфрутовый сок

Употребление сока грейпфрута в период лечения Аторис[®]ом может приводить к повышению концентрации препарата в плазме крови. В связи с этим пациенты, принимающие Аторис[®], должны избегать употребления этого сока.

Индукторы СYP3A4

При совместном применении аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A (например, с эфавиренцем, рифампином, зверобоем обыкновенным) может наблюдаться переменное снижение концентрации аторвастатина в плазме. Благодаря двойному механизму действия рифампина (индукция цитохрома P450 3A и подавление фермента-переносчика OATP1B1 в печени) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампина, поскольку отложенное применение аторвастатина после применения рифампина было связано с существенным снижением концентрации аторвастатина в плазме. Тем не менее, неизвестно, влияет ли применение рифампина на концентрацию аторвастатина в клетках печени. Поэтому, если одновременного применения аторвастатина и рифампина избежать нельзя, следует организовать надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Гемфиброзил / производные фиброевой кислоты

При монотерапии фибратами отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. Риск развития данных заболеваний может возрасти при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если одновременного применения нельзя избежать, рекомендуется применять минимальную дозу аторвастатина, при которой терапевтическая цель может быть достигнута, также следует организовать надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

Эзетимиб

При монотерапии эзетимибом отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. В связи с этим, риск развития данных заболеваний может возрасти при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Рекомендуется организовать надлежащее клиническое наблюдение.

Колестипол

При совместном применении с колестиполом отмечалось снижение концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме (примерно на 25%). Вместе с тем, при совместном применении аторвастатина и колестипола липидные эффекты были более выраженными, чем в случае соответствующих монотерапий.

Действие аторвастатина на одновременно применяемые лекарственные препараты

Дигоксин

При совместном многократном применении дигоксина и 10 мг аторвастатина отмечено незначительное увеличение концентрации дигоксина в равновесном состоянии. Пациенты, принимающие дигоксин должны находиться под надлежащим наблюдением.

Оральные контрацептивы

При совместном применении аторвастатина и оральных контрацептивов наблюдалось увеличение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме.

Варфарин

В ходе клинического исследования с участием пациентов, проходивших длительную

терапию варфарином, при одновременном применении суточной дозы аторвастатина 80 мг и варфарина в первые 4 дня наблюдалось незначительное уменьшение (примерно на 1,7 секунд) протромбинового времени. В течение 15 дней терапии аторвастатином протромбиновое время пришло в норму. Важные с клинической точки зрения случаи антикоагулянтного эффекта отмечались крайне редко. Вместе с тем, определение протромбинового времени следует проводить перед началом применения аторвастатина у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, и повторять его довольно часто на ранней стадии терапии с целью подтверждения отсутствия существенного изменения данного показателя. После документально подтвержденной стабилизации протромбинового времени можно продолжать контролировать его с интервалами, принятыми при лечении кумариновыми антикоагулянтами. При изменении дозы аторвастатина или прекращении его применения описанную процедуру следует повторить. При проведении терапии аторвастатином у пациентов, не принимающих антикоагулянты, случаи кровотечения или изменения протромбинового времени не отмечались.

Фузидовая кислота

При одновременном применении фузидиевой кислоты со статинами может быть увеличен риск миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия (будь то фармакодинамический, фармакокинетический или оба) пока неизвестен. Были сообщения о рабдомиолизе у пациентов, получающих эту комбинацию. У пациентов, для которых применение фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты.

Колхицин

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

Пациенты детского возраста

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов. Степень лекарственного взаимодействия у пациентов детского возраста неизвестна. Приведенные выше сведения о лекарственном взаимодействии, а также предупреждения и меры предосторожности следует учитывать применительно к пациентам детского возраста.

Передозировка

Специфическая терапия для лечения передозировки аторвастатином отсутствует. В случае передозировки при необходимости применяется симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует провести функциональные пробы печени и контролировать уровни КК в сыворотке. Вследствие значительного связывания аторвастатина с белками плазмы существенное увеличение клиренса аторвастатина при гемодиализе не прогнозируется.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Форма выпуска и упаковка

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

По 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги.

Аторис® 10 мг: по 3 блистера помещают вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Аторис® 20 мг: по 3, 6 или 9 блистеров помещают вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Кыргызской Республики:

Офис представительства КРКА, д.д., Кыргызская Республика, г.Бишкек

Телефон: +(996) 312 662 250

Электронная почта: pharmacovigilance.KG@krka.biz