ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
НОВОСТАТ

Регистрационный номер: ЛП-002678
Торговое наименование: Новостат
Международное непатентованное или группировочное наименование: аторвастатин
Лекарственная форма: капсулы
Состав на одну капсулу:

Капсула 10,0 мг:
Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрат (кристаллический) – 10,84 мг, в пересчете на аторвастатин – 10,0 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 98,26 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30,0 мг, натрия лаурилсульфат – 1,0 мг, повидон-К17 – 5,0 мг, кальция карбонат – 35,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8,0 мг, магния стеарат – 1,9 мг.
Состав капсулы:
Корпус: титана диоксид – 2,0 %, желатин – до 100 %.
Крышечка: краситель железа оксид желтый – 0,1 %, титана диоксид – 2,0 %, желатин – до 100 %.

Капсула 20,0 мг:
Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрат (кристаллический) – 21,69 мг, в пересчете на аторвастатин – 20,0 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 87,41 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30,0 мг, натрия лаурилсульфат – 1,0 мг, повидон-К17 – 5,0 мг, кальция карбонат – 35,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8,0 мг, магния стеарат – 1,9 мг.
Состав капсулы:
Корпус: краситель железа оксид желтый – 0,1 %, титана диоксид – 2,0 %, желатин – до 100 %.
Крышечка: краситель железа оксид желтый – 0,1 %, титана диоксид – 2,0 %, желатин – до 100 %.

Капсула 40,0 мг:
Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрат (кристаллический) – 43,37 мг, в пересчете на аторвастатин – 40,0 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 174,83 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60,0 мг, натрия лаурилсульфат – 2,0 мг, повидон-К17 – 10,0 мг, кальция карбонат – 70,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 16,0 мг, магния стеарат – 3,8 мг.
Состав капсулы:
Корпус: краситель железа оксид желтый – 0,1763 %, титана диоксид – 0,9744 %, желатин – до 100 %.
Крышечка: краситель железа оксид желтый – 0,1763 %, титана диоксид – 0,9744 %, желатин – до 100 %.

Капсула 80,0 мг:
Действующее вещество: аторвастатина кальция тригидрат (кристаллический) – 86,74 мг, в пересчете на аторвастатин – 80,0 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 131,46 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60,0 мг, натрия лаурилсульфат – 2,0 мг, повидон-К17 – 10,0 мг, кальция карбонат – 70,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 16,0 мг, магния стеарат – 3,8 мг.
Состав капсулы:
Корпус: краситель железа оксид желтый – 0,2 %, краситель железа оксид черный – 0,53 %, краситель железа оксид красный – 0,93 %, титана диоксид – 0,3333 %, желатин – до 100 %.
Крышечка: краситель железа оксид желтый – 0,2 %, краситель железа оксид черный – 0,53 %, краситель железа оксид красный – 0,93 %, титана диоксид – 0,3333 %, желатин – до 100 %.

Описание:
Дозировка 10 мг. Капсулы твердые желатиновые № 2. Корпус белого цвета, крышечка желтого цвета со светло-бежевым оттенком непрозрачные.
Дозировка 20 мг. Капсулы твердые желатиновые № 2. Корпус и крышечка желтого цвета со светло-бежевым оттенком непрозрачные.
Дозировка 40 мг. Капсулы твердые желатиновые № 0. Корпус и крышечка светло-желтого цвета с бежевым оттенком непрозрачные.
Дозировка 80 мг. Капсулы твердые желатиновые № 0. Корпус и крышечка темно-коричневого цвета непрозрачные.
Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки по форме капсул, легко разрушаемое при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа:
Гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы
Код АТХ: C10AA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин. Синтетическое гиполипидемическое средство.
У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).
Аторвастатин снижает концентрацию ХС и ХС-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ХС-ЛПНП.
Аторвастатин уменьшает образование ХС-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает концентрацию ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.
Аторвастатин в дозах от 10 мг до 80 мг снижает концентрацию ХС на 30- 46%, ХС-ЛПНП – на 41-61%, апо-В – на 34-50% и ТГ – на 14-33%. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛППП). У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1-8,7% и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29-44% и 37-55%, соответственно. Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26% (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертности (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет). Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторвастатина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений
Аторвастатин в дозе 10 мг снижает относительный риск развития коронарных осложнений (ишемической болезни сердца (ИБС) с летальным исходом и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) на 36%, общие сердечно-сосудистые осложнения на 29%, фатальный и нефатальный инсульт на 26% (исследование аторвастатина у пациентов с АГ и факторами риска (ASCOT LLA)).

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

Атеросклероз
У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг/сут приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 1,8 месяца терапии (исследование обратного развития коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

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

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

Фармакокинетика

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

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

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

Выведение
Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 часов благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.
Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OATP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

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

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

Недостаточность функции почек
Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

Недостаточность функции печени
Концентрация препарата значительно повышается (Cmax примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).
Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLC01B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLC01B1 с.521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (с.521TT). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC[&]	Изменение Cmax[&]
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	↑ в 10,7 раза
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 9,4 раза	↑ в 8,6 раза
Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	↑ в 8,3 раза	↑ в 22,00 раза
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 раза
Элбасвир в дозе 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, в течение 13 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,95 раза	↑ в 4,3 раза
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,3 раза	↑ в 2,7 раза
Симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,12 раза	↑ в 1,7 раза
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	↑ в 4,7 раза
[δ]Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	↑ в 4,3 раза
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней	↑ в 4,5 раза	↑ в 5,4 раза
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,4 раза	↑ в 2,2 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ в 3,3 раза	↑ в 1,20 раза
Фосампренавир 700 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	↑ в 2,8 раза
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	↑ в 4,0 раза
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 1,74 раза	↑ в 2,2 раза
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ в 1,37 раза	↑ в 1,16 раза
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,51 раза	↑ в 1,00 раза
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,33 раза	↑ в 1,38 раза
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ в 1,18 раза	↓ в 0,91 раза
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	↓ в 1,00 раза	↓ в 0,89 раза
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 24 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 8 недель	Не установлено	↓ в 0,74** раза
Маалокс ТС 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	↓ в 0,66 раза	↓ в 0,67 раза
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг, в течение 3 дней	↓ в 0,59 раза	↓ в 1,01 раза
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение)ǂ	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием)ǂ	40 мг, однократно	↓ в 0,20 раза	↓ в 0,60 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,35 раза	↓ в 1,00 раза
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↑ в 1,02 раза

[&] Представлено отношение типов терапии (совместно применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина)
*При значительном потреблении грейпфрутового сока (> 750 мл – 1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 2,5) и/или Cmax (до 1,71)
** На основании образца, взятого однократно через 8-16 часов после приема препарата
[ǂ] Так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин одновременно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови
[δ] Дозы саквинавира/ритонавира, применявшиеся в данном исследовании отличаются от дозировок, которые используются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	Препараты, применяемые одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат/Доза (мг)	Изменение AUC[&]	Изменение Cmax[&]
80 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	Антипирин, 600 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↓ в 0,89 раза
80 мг один раз в сутки, в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки, в течение 20 дней	↑ в 1,15 раза	↑ в 1,20 раза
40 мг один раз в сутки, в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы один раз в сутки, в течение 2 месяцев - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ в 1,28 раза	↑ в 1,23 раза
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	↑ в 1,08 раза	↑ в 0,96 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↓ в 0,73 раза	↓ в 0,82 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↑ в 0,99 раза	↑ в 0,94 раза

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

Показания к применению

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (типа IIa и IIb по классификации Фредриксона);
- дисбеталипопротеинемия (тип III по классификации Фредриксона) (в качестве дополнения к гипохолестериновой диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), резистентная к гипохолестериновой диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;
- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но имеющих несколько факторов риска ее развития: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в том числе на фоне дислипидемии;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в проведении процедур реваскуляризации.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
Активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН).
Возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе).
Применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции.
Беременность, период грудного вскармливания.
Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
Одновременное применение с фузидовой кислотой.

С осторожностью: злоупотребление алкоголем, заболевания печени в анамнезе, тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, артериальная гипотензия, тяжелые острые инфекции (сепсис), неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы, заболевания скелетных мышц, сахарный диабет, наличие факторов риска развития рабдомиолиза (нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе, уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (например, взаимодействия с другими лекарственными средствами)).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Аторвастатин противопоказан при беременности.
Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Применение аторвастатина противопоказано у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию.
Аторвастатин противопоказан в период кормления грудью.
Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом лечения препаратом следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания. При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии.
Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию.
Максимальная суточная доза препарата для однократного приема составляет 80 мг.
В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия
Для большинства пациентов – 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель терапии и обычно достигает максимума в течение 4-х недель. При длительном лечении эффект сохраняется.

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

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

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

Пожилые пациенты
Различий в эффективности, безопасности или терапевтическом эффекте препарата у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено и коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение в комбинации с другими лекарственными препаратами
При необходимости одновременного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибрентасвир доза аторвастатина не должна превышать 10 мг в сутки (см. раздел «Особые указания»)
Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ, ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом.

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

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

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто – не менее 10%; часто – не менее 1%, но менее 10%; нечасто – не менее 0,1%, но менее 1%; редко – не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая отдельные сообщения) – менее 0,01%, 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.
Общие нарушения: *нечасто* – астения, слабость, боль в груди, периферические отеки, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, увеличение массы тела, анорексия.
Лабораторные показатели: *часто* – гипергликемия, повышение активности креатинфосфокиназы 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.

Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом нет.
В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Необходим контроль функции печени и активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4
Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4. Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы аторвастатина.
Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и аторвастатина не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4 и одновременное применение этих препаратов с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. В связи с этим, рекомендуется снизить максимальную дозу аторвастатина и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора.

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

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

Эритромицин/кларитромицин
При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

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

Дилтиазем
Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг, приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Фармакокинетика»).

Циметидин
Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено (см. раздел «Фармакокинетика»).

Итраконазол
Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина (см. раздел «Фармакокинетика»).

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

Ингибиторы транспортного белка
Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени (см. раздел «Фармакокинетика»).
Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7) (см. раздел «Фармакокинетика»). Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (МЛУ1) и белка резистентности рака молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Колхицин
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.

Амлодипин
В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых испытуемых, совместное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1,18).

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

Другая сопутствующая терапия
В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.
Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, фосампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Особые указания

Влияние на печень
Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 %, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий. До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения аторвастатина или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена аторвастатина (см. раздел «Побочное действие»).
Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению аторвастатина (см. раздел «Противопоказания»).

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

До начала лечения
Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начала терапии аторвастатином:
- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе,
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань,
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах,
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза,
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В таких ситуациях следует оценить соотношение риск/польза и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента.
В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), не следует начинать терапию аторвастатином.
При применении аторвастатина, как и других ингибиторов ГМГ-КоА- редуктазы, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию аторвастатином следует временно прекратить или полностью отменить.
Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL)
В ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, на начальном этапе, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, была отмечена более высокая частота случаев развития геморрагического инсульта, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Повышенный риск особенно был заметен у пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе в начале исследования. У данной группы пациентов соотношение польза/риск при приеме аторвастатина в дозе 80 мг достаточно неопределено, в связи с этим перед началом терапии следует тщательно оценить возможный риск развития геморрагического инсульта у таких пациентов.
После специального анализа клинического исследования с участием 4 731 пациентов без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатина против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе аторвастатина против 2-х в группе плацебо). Однако, у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204).

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 не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м, 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.

Эндокринная функция
При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (НЬА1) и концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ- КоА-редуктазы (статины).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

О неблагоприятном влиянии аторвастатина на способность управлять автотранспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не сообщалось. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг.
По 10, 20, 30 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10, 20, 30, 40, 50, 60 или 100 капсул в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).
Комплект (по 3 контурные ячейковые упаковки по 10 капсул в пачке из картона и по 3 контурные ячейковые упаковки по 10 капсул в пачке из картона) в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел.: +79874599991, +79874599992
E-mail: ozon@ozon-pharm.ru