

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АТРИБЕТ

Торговое название Атрибет
Международное непатентованное название Аторвастатин
Лекарственная форма Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг и 40 мг
Состав Одна таблетка содержит: активное вещество – аторвастатина кальция тригидрата 10,85 мг, 21,70 мг, 43,38 мг в пересчете на аторвастатин 10 мг, 20 мг, 40 мг вспомогательные вещества : Ядро: кальция карбонат, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон, полиоксидант сорбитана эфиры жирных кислот (Полисорбат 80), кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магия стеварат. Оболочка: Опасид белый 03F/26342.
Описание Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета (для дозировок 10 мг и 20 мг). Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне (для дозировки 40 мг). На разломе видно ядро почти белого цвета и тонкую пленочную оболочку белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты.
Липид-модифицирующие препараты, простые. HMG-CoA-редуктазы ингибиторы.
Аторвастатин.
Код АТХ C10AA05

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь аторвастатин быстро всасывается в кровь. Максимальная концентрация (С_{max}) в плазме крови достигается в течение 1-2 часов. Степень всасывания возрастает пропорционально дозе аторвастатина. Прием пищи несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако, снижение холестерина аналогично приему аторвастатина без пищи. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет примерно 12%, системная биодоступность, определяющая ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – 30%. Низкая системная доступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой желудочно-кишечного тракта при первом прохождении через печень.
Распределение
Средний объем распределения аторвастатина составляет примерно 381 л. Связь с белками плазмы крови – 98%.

Метаболизм
Аторвастатин метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 цитохрома P450 с образованием фармакологических активных метаболитов (орто- и паракислотилированных производных, продуктов бета-окисления). In vitro в паракислотилированных метаболитах оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым у аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выведение
Аторвастатин выводится преимущественно с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечной-печеночной рециркуляции). Период полувыведения – 14 часов. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется около 20-30 часов благодаря наличию активных метаболитов.
Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста: плазменные концентрации аторвастатина и его активных метаболитов выше у здоровых пожилых людей, чем у молодых людей, тогда как липидные эффекты сопоставимы с таковыми у молодых пациентов.
Дети: данные по фармакокинетике в популяции пациентов детского возраста отсутствуют.

Пол: концентрация аторвастатина в плазме крови у женщин отличается от таковой у мужчин (С_{max} примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже), однако клинически значимых различий между пациентами по половому признаку у мужчин и женщин не выявлено.

Влияние недостаточности: заболевание почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или показатели обмена липидов.

Гемодинализ: так как препарат в значительной степени связан с белками плазмы крови, маловероятно, что гемодиализ приведет к существенному увеличению клиренса аторвастатина.

Печеночная недостаточность: концентрация аторвастатина аналогично повышается (С_{max} примерно на 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у больных с алкогольным циррозом печени (Child's Type).

Поллифармия: SLC01B1: печеночное всасывание всех ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (аторвастатина), включая транспортер OATP1B1. Пациенты с полиморфизмом SLC01B1 имеют риск повышенного воздействия аторвастатина, что может привести к повышению риска рабдомиолиза. У этих пациентов также генетически возможно нарушение потребление аторвастатина в печени, влияние на эффективность пока неизвестно.

Фармакодинамика
Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, определяющего предельную скорость биосинтеза холестерина, ответственного за превращение 3-гидроксис-2-метил-глутарил-коксиима А в мевалонат, предшественник стеролов, включая холестерин. В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступають в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Из ЛПОНП образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются преимущественно посредством взаимодействия с высокоспецифичными рецепторами ЛПНП.

Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина в печени, а также за счет увеличения количества «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает продукцию ЛПНП и количество частиц ЛПНП, вызывая выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП в сочетании с благоприятными изменениями в составе циркулирующих частиц ЛПНП.

В зависимости от дозы, снижает уровень ЛПНП у больных с homozygotной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими липидемическими средствами.

При изучении соотношения доза/эффект выявлено, что аторвастатин снижает уровень общего холестерина (на 34-58%), ЛПНП (на 45-51%), аполипопротеина В (на 34-50%) и триглицеридов (на 14-33%), одновременно вызывая, в той или иной степени, возрастание уровня холестерина в ЛПВП и аполипопротеина А. Эти результаты оказались аналогичными у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом.

В связи со снижением уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина повышается риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, снижается риск смерти. Исследования влияния аторвастатина 80 мг на диету и физическую активность у пациентов с острым коронарным синдромом в острой фазе после госпитализации и продолжавшиеся в течение 16 недель подтвердили снижение такого риска на 16%.

При использовании препарата у пожилых пациентов различных и безопасности, эффективности или достижения целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.

Показания к применению
Гиперлипидемия:
• как дополнение к диете для снижения повышенного общего уровня холестерина, холестерина-липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (тип Ila и Ilb Фредриксона), когда имеется недостаточный ответ на диету и другие нефармакологические методы лечения.
• для снижения общего холестерина и холестерина - липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у взрослых с homozygotной семейной гиперхолестеринемией, как дополнение к другим гиполипидемическим видам лечения (например, аферез ЛПНП) или если такие методы лечения являются недостаточными.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:
• для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов, имеющих высокий риск первичного сердечно-сосудистого заболевания, в качестве дополнения и для коррекции других факторов риска.

Способ применения и дозы
Препарат Атрибет предназначен для перорального применения. Суточную дозу необходимо принимать все сразу, в любое время суток с пищей или без нее. Перед началом лечения аторвастатином следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у больных ожирением, а также лечения основного заболевания. При назначении препарата, больному необходимо рекомендовать стандартную гиполипостеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время лечения. Начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Дозы должны быть регулироваться индивидуально в зависимости от уровня ЛПНП, цели терапии и реакции пациента на лечение.

Препарат можно принимать в любое время дня один раз в сутки независимо от приема пищи. В начале или во время повышения дозы препарата Атрибет необходимо каждый 2-4 недели контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу. Осуществлять коррекцию дозы следует с интервалами не менее 4 недель. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: у больных первичная гиперхолестеринемия и комбинированная гиперлипидемия обеспечивается приемом 10 мг препарата Атрибет один раз в день. Терапевтический ответ отмечается в течение 2 недель, а максимальный терапевтический эффект наблюдается обычно уже через 4 недели. При длительном лечении этот эффект сохраняется.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: лечение пациентов следует начинать с назначения 10 мг Атрибета в день. Осуществлять индивидуальную коррекцию дозы каждые 4 недели, следует довести ее до 40 мг/день. После этого можно увеличивать дозу до максимального уровня, равного 80 мг/день, или применять комбинированное назначение 40 мг Атрибета и секвестранта желчных кислот.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: имеются ограниченные данные по применению аторвастатина при данной патологии. Доза аторвастатина у пациентов с гомозиготной семейной гиперлипестеринемией составляет от 10 до 80 мг в раз в сутки. Атрибет необходимо применять в качестве дополнения к другим методам снижения липидов (например, ЛПНП аферезу) или если эти методы лечения недоступны.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: в целях первичной профилактики применяли дозу 10 мг/сут. Для достижения рекомендованного уровня холестерина (согласно действующим национальным руководствам), могут быть необходимы более высокие дозы препарата Атрибет.

Повышенная чувствительность: коррекция дозы не требуется.
Пациенты с нарушением функции печени: аторвастатин необходимо применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью. Препарат Атрибет противопоказан пациентам с активным заболеванием печени.

Пациенты пожилого возраста: эффективность и безопасность рекомендуемых доз для пациентов старше 70-ти лет, как в общей популяции.

Дети с гиперхолестеринемией: опыт применения аторвастатина у детей ограничен. Назначать препарат детям при лечении гиперлипидемии могут только опытные врачи, имеющие опыт назначения аторвастатина для оценки динамики безопасности для пациента в возрасте 10 лет и старше, рекомендуемая начальная доза препарата Атрибет составляет 10 мг в сутки с повышением до 20 мг в сутки. Увеличение дозы следует проводить в соответствии с индивидуальной реакцией и переносимостью больных детей. Информация о безопасности доз выше 20 мг у детей, что соответствует примерно 0,5 мг/кг, ограничена. Препарат не должен применяться у детей младше 10 лет.

Пропущенная доза. Нельзя принимать двойную дозу с целью возмещения пропущенной дозы лекарственного препарата, нужно продолжать рекомендованный дозированный прием лекарственного препарата и следующую дозу принять в установленное время.

Побочные действия
Частота развития нежелательных побочных реакций оценивается в соответствии со следующими критериями: часто (> 1/100, <1/10); не часто (> 1/1000, <1/100); редко (> 1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным).
Часто (> 1/100, <1/10)
• гиперлипидемия, повышение активности сывороточной КК, отклонения функциональных показателей теста на ферментативную активность фибриногена
• заложенность носа, насморк
• заложенность, боль в глотке, гортани, носовое кровотечение
• аллергические реакции
• запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея
• головная боль, мигралья, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, опухание суставов, боли в спине.
Нечасто (> 1/1000, <1/100)
• гипотензия, увеличение массы тела, анорексия
• кожные сыпь, бессонница, нарушение зрения
• головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия, шум в ушах
• рвота, боль в животе верхняя и нижняя, отрыжка, панкреатит, гепатит
• крапивница, кожная сыпь, зуд, аллергия
• боль в шее, усталость мышц
• недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, усталость, гипертермия, положительный тест на лейкоциты в моче.
Редко (> 1/10000, <1/1000)
• тромбоцитопения
• периферическая невропатия, нарушения зрения
• холестатическая желтуха
• ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная сыпь (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), синдром Лайелла
• миозит, миопатия, рабдомиолиз, тендовагит (иногда с разрывом сухожилий).

Очень редко (<1/10000)
• анафилаксия
• потеря слуха
• печеночная недостаточность
• пневмония.

Не известно (не может быть оценено по имеющимся данным)
• иммуноопосредованная некротическая миопатия.

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышенные показатели трансаминаз в сыворотке крови отмечались у пациентов, получавших аторвастатин. Эти изменения, как правило, легкие, проходящие и не требующие прерывания лечения. Клинические важные повышения трансаминаз (> 3 раз от верхней границы нормы) отмечались у 0,8% пациентов, получавших аторвастатин, что является связью с увеличенной дозой и было обратимым у всех пациентов. Повышение КК в сыворотке крови (более, чем в 3 раза) отмечалось у 2,5% пациентов, принимающих аторвастатин, как и после приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. У 0,4% пациентов, получавших аторвастатин, отмечались уровни, превышающие норму в 10 раз.

Дети: на основании имеющихся данных, частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей, ожидается, такой-же, как и у взрослых. Клинические значимого влияния на рост и половое созревание не наблюдалось. При применении у детей некоторых статинов, отмечались следующие неблагоприятные побочные реакции: суставная дисфункция, депрессия, редкие случаи интерстициального нефрита (обычно при длительном лечении). Отмечались очень редкие случаи лихорадки (частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска в виде уровня глюкозы в крови натощак \geq 5,6 ммоль/л, индекса массы тела² \geq 30 кг/м², повышения триглицеридов, наличия гипертензии).

Противопоказания
• повышенная чувствительность к компонентам препарата
• активные заболевания печени или повышение активности печеночных ферментов неясного происхождения (более чем в 3 раза от верхней границы нормы)
• беременность и период лактации, женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся эффективными мерами контрацепции
• детский возраст до 10 лет (эффективность и безопасность не установлены)
• наследственная непереносимость лактозы, дефицит фермента LAPP-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Лекарственные взаимодействия
Влияние совместного применения лекарственных препаратов на аторвастатин: аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 изоферментом CYP3A4 и является субстратом для транспортных белков печени, транспортера OATP1B1. Одновременное применение лекарственных препаратов, которые являются ингибиторами CYP3A4 или транспортных белков может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенному риску развития миопатии. Риск также повышается при одновременном применении аторвастатина с другими препаратами, которые могут вызвать миопатию, такими как диуретик фиброной кислоты и зетимиб.

Фибраты: CYP3A4: сильнодействующие ингибиторы CYP3A4, приводят к заметному увеличению концентрации аторвастатина в крови, поэтому, если это возможно, следует избегать совместного применения сильных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромидина, кларитромицина, далавидрина, мезепиринтола, кетоканозола, вориконазола, итраконазола, плазаксона и ингибиторов ВИЧ - протеазы, включая ритонавир, лонавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). В случаях, когда такая комбинация избежать нельзя, следует применять более низкие начальные и максимальные дозы аторвастатина и проводить тщательный клинический мониторинг.

Уменьшение ингибиторов CYP3A4: например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повысить плазменную концентрацию аторвастатина (см. таблица 1). Комбинация эритромицина и статинов повышает риск миопатии. Не проводились исследования взаимодействия, для оценки влияния амидонода или верапамила на аторвастатин. И амидонан и верапамил, как известно, угнетают активность CYP3A4 и совместное применение с аторвастатином может привести к увеличению воздействия аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4 следует рассматривать более низкую максимальную дозу аторвастатина, и проводить тщательный клинический мониторинг состояния пациента (после начала приема - «контроль дозы ингибитора»).

Индукторы CYP3A4: одновременное применение аторвастатина с индукторами CYP3A4 (например, эфавиренз, рифампицин, звербой) может привести к снижению плазменной концентрации аторвастатина. Из-за двойного механизма взаимодействия рифампицина, (посредством индукции CYP3A4 и ингибирования поглощения гепатоцитами переносчика OATP1B1). Рекомендуется одновременное совместное применение аторвастатина с рифампицином, потому что отсроченный прием аторвастатина, после введения индуктора, может быть повышен из-за быстрого выведения (даже с фекальными исходными) у пациентов, получающих аторвастатин, возвращаясь к нормальным значениям. Отмечались очень редкие случаи клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами, поэтому необходимо определять протромбиновое время перед началом приема аторвастатина у пациентов, принимающих антикоагулянт кумарин. В дальнейшем, на начальном этапе терапии, это необходимо делать достаточно часто, для того чтобы иметь возможность, что существенного изменения протромбинового времени не наблюдается. После документально подтвержденной стабилизации протромбинового времени, его можно контролировать с периодичностью, обычно рекомендуемой для больных с получающих антикоагулянт кумарин. Если доза препарата Атрибет изменяется или лечение прерывается, эта процедура должна быть проведена повторно. Лечение аторвастатином не вызывало кровотечений или изменений протромбинового времени у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

Зетимиб: применение только одного зетимиба, связывают с нежелательными событиями, имеющими отношение к мышцам, включая рабдомиолиз. Вероятность развития этих событий может быть повышена при одновременном применении зетимиба и аторвастатина, поэтому у этих случаев рекомендуется соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов.

Холестипол: при применении холестипола вместе с аторвастатином, концентрации в плазме аторвастатина и его активных метаболитов были ниже приблизительно на 25%, однако липидные эффекты в этих случаях были выражены сильнее, чем при монотерапии.

Фузидиевая кислота: риск миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен за счет одновременного системного применения фузидиевой кислоты и статинов. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамики/фармакокинетики или их обоих), пока неизвестен. После приема фузидиевой кислоты (даже с фекальными исходными) у пациентов, получающих эту комбинацию, отмечались симптомы мышечной слабости, боли в мышцах, кашлем и ухудшением общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и лихорадка). Если появились подозрение о развитии интерстициального заболевания легких, терапию препаратом Атрибет необходимо прекратить.

Сахарный диабет: имеются данные, что статины могут повысить уровень глюкозы в крови, а при высоком риске развития диабета, вызвать развитие гиперлипемии и потребовать назначения гипогликемических препаратов. Этот риск, однако, перевешивается уменьшением сосудистого риска при приеме статинов и поэтому не должен стать причиной для прекращения лечения препаратом Атрибет. Пациенты с риском гипергликемии (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль / л, масса тела > 30 кг/м², высокий уровень триглицеридов, гипертензия) должны находиться под клиническим и биохимическим контролем в соответствии с национальными рекомендациями.

Вспомогательные вещества: препарат Атрибет содержит лактозу, поэтому он противопоказан при непереносимости галактозы, дефиците лактозы Lappa и мальабсорбции глюкозо-галактозы.

Беременность и период лактации: препарат Атрибет противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. Аторвастатин не влияет на фертильность и не оказывает тератогенного действия. Безопасность применения аторвастатина у беременных женщин не установлена, поступаюи редкие сообщения о врожденных аномалиях развития плода внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Лечение аторвастатином беременной, может снизить у нее уровень фетального мевалоната, который является предшественником в биосинтезе холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и как правило, прекращение применения при беременности средств, снижающих уровень липидов, имеет незначительное влияние на долгосрочный риск развития первичной гиперлипидемии. По эти причинам препарат Атрибет не должен применяться у беременных, которые беременны, пытаются забеременеть или подозревают, что беременны. Лечение должно быть приостановлено на время беременности или до установления факта отсутствия беременности. Отсутствуют данные о выделении препарата или его метаболитов с грудным молоком, но из-за риска развития тяжелых побочных реакций, женщины, принимающие препарат Атрибет не должны кормить своих детей грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.
Препарат оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

Передозировка
Специфического антидота нет. В случае передозировки должна проводиться необходимая симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходим контроль функции печени и уровня КК в сыворотке крови. Гемодиализ не эффективен.

Форма выпуска и упаковка
По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полиамид/алюминий/поливинилхлорид.

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и руском языках помещают в пакет из картона.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения
3 года
Не принимать по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель/Упаковщик
Релфек Фарм Птд.,
ул. Козьме 188,
1000 Скопье, Республика Македония

Держатель регистрационного удостоверения
BELINDA Laboratories,
Астра Хаус, Арклоу Роуд,
Наундон, Великобритания, SE14 6ЕВ

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации по територии Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Cepheus Medical» (Цафеф Медиал):
050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Панфилова 98, БЦ «OLD SQUARE»,
телефон: +7 (727) 300 69 71; +7 777 175 00 99 (круглосуточно)
электронная почта: cepheusmedical@gmail.com

УТВЕРЖДЕНО
Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности контроля качества
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 06 августа 2018 г.
№023355, №023358, №023362

Таблица 1. Влияние совместно вводимых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина			
Одновременно назначаемый лекарственный препарат, его доза	Аторвастатин		Клиническая рекомендация
	Доза (mg)	Изменение AUC	
Типранавир 500 мг два раза / ритонавир 200 мг два раза, 8 дней (дни с 14 по 21)	40 мг в 1-ый день, 10 мг на 20-й день	9,4	Если одновременное применение с аторвастатином необходимо, не следует превышать ежедневную дозу аторвастатина 10 мг. Рекомендуется клинический мониторинг состояния пациентов.
Теларпревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг разовой дозы	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/день, постоянная доза	10 мг в сутки в течение 28 дней	8,7	
Лопинавир 400 мг в день / ритонавир 100 мг два раза в течение 14 дней	20 мг в сутки в течение 4 дней	5,9	Если совместный прием с аторвастатином необходим, рекомендуется назначение более низкой дозы аторвастатина. При дозах аторвастатина, превышающих 20 мг, рекомендуется клинический мониторинг состояния пациентов.
Кларитромицин 500 мг два раза, 9 дней	80 мг в сутки в течение 8 дней	4,5	
Савинавир 400 мг два раза в день / ритонавир (300 мг два раза в день в 5-7-й дни, увеличь до 400 мг два раза в день на 8-ой день), 4-18 дней. Принимать через 30 мин после приема аторвастатина	40 мг в сутки в течение 4 дней	3,9	В тех случаях, когда совместное использование с аторвастатином необходимо, рекомендуется более низкие дозы аторвастатина.
Дарунавир 600 мг два раза в день / ритонавир 100 мг два раза в день, 9 дней	10 мг в сутки в течение 4 дней	3,4	
Итраконазол 200 мг однократно, 4 дня	40 мг разовой дозы	3,3	
Фосампренавир 700 мг два раза в / ритонавир 100 мг два раза в день, 14 дней	10 мг в сутки в течение 4 дней	2,5	
Фосампренавир 1400 мг два раза, 12 дней	10 мг в сутки в течение 4 дней	2,3	
Нелфинавир 1250 мг два раза, 14 дней	10 мг в сутки в течение 28 дней	1,74	Нет специальных рекомендаций
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в день	40 мг разовой дозы	1,37	Одновременное употребление больших количеств грейпфрутового сока с аторвастатином не рекомендуется.
Дилтиазем 240 мг один раз в день, 28 дней	40 мг разовой дозы	1,51	После начала приема или корректировки дозы дилтиазема, рекомендуется надлежащий клинический мониторинг этих пациентов.
Эритромицин 500 мг четыре раза в день, 7 дней	10 мг разовой дозы	1,33	Рекомендуется максимальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг разовой дозы	1,18	Нет специальных рекомендаций
Циметидин 300 мг четыре раза в день, 2 недели	10 мг в сутки в течение 2 недель	1,00	Нет специальных рекомендаций
Антиациды (супернатив гидроксида магния и алюминия), по 30 мл четыре раза в день, 2 недели.	10 мг в сутки в течение 4 недель	0,66	Нет специальных рекомендаций
Эфавиренз 600 мг OD, 14 дней	10 мг в сутки в течение 3 дней	0,59	Нет специальных рекомендаций
Рифампицин 600 мг один раз в день, 7 дней (совместном введении)	40 мг разовой дозы	1,12	Если одновременное применение не избежать, совместное применение аторвастатина с рифампицином требует должного клинического мониторинга.
Рифампицин 600 мг один раз в день, 5 дней (в разделенной дозе)	40 мг разовой дозы	0,20	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Гемфиброзил 600 мг два раза, 7 дней	40 мг разовой дозы	1,35	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Фенофибрат 160 мг один раз в день, 7 дней	40 мг разовой дозы	1,03	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Боцепревир 800 мг три раза в день, 7 дней	40 мг разовой дозы	2,3	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг в течение совместного приема с боцепревиром.

Данные AUC, приведенные в x-кратном изменении, представляют собой соотношение между комбинированным применением с другими препаратами и приемом только одного аторвастатина (если AUC=1, то изменений нет; если более 1 – повышение показателей и ниже 1 – их понижение).

Таблица 2: Влияние аторвастатина на фармакокинетику совместно вводимых лекарственных препаратов

Аторвастатин и режим дозирования	Совместно применяемый лекарственный препарат		Клинические рекомендации
	Лекарственный препарат / доза (мг)	Изменение AUC*	
80 мг один раз в сутки в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в день, 20 дней	↑ 15%	Пациенты, принимающие дигоксин должны находиться под надлежащим контролем.
40 мг один раз в сутки в течение 22 дней	Оральные контрацептивы один раз в сутки, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг + этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 28% и ↑ 19%	Нет специальных рекомендаций
80 мг один раз в сутки в течение 15 дней	Феназон, 600 мг, разовая доза	↑ 3%	Нет специальных рекомендаций
10 мг разовой дозы	Типранавир 500 мг два раза / ритонавир 200 мг два раза, 7 дней	Нет изменений	Нет специальных рекомендаций
10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг два раза, 14 дней	↓ 27%	Нет специальных рекомендаций
10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг два раза / ритонавир 100 мг два раза, 14 дней	Нет изменений	Нет специальных рекомендаций

Данные AUC, приведенные в x-кратном изменении, представляют собой соотношение между комбинированным применением с другими препаратами и приемом только одного аторвастатина (если AUC=1, то изменений нет; если более 1 – повышение показателей и ниже 1 – их понижение).

Особые указания
Перед началом терапии препаратом Атрибет необходимо попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии путем адекватной диеты, повышения физической активности, снижения массы тела у больных с ожирением и лечения других состояний.

Влияние на печень: применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения уровня липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей, отражающих функцию печени. Функцию печени следует контролировать перед началом терапии, через 6, 12 недель после начала приема аторвастатина и после каждого повышения дозы, а в дальнейшем с определенной периодичностью, например, каждые 6 месяцев. При лечении аторвастатином может наблюдаться повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови.

Пациенты, у которых отмечается повышение уровня ферментов, должны находиться под контролем до возвращения уровня ферментов к норме. В случае стойкого повышения значений АЛТ или АСТ до уровня, превышающего более чем в 3 раза верхнюю границу нормы (ВГН), рекомендуется снизить дозу препарата Атрибет или прекратить лечение. Атрибет следует с осторожностью применять у больных, злоупотребляющих алкоголем или имеющих заболевание печени в анамнезе.

Предостережение: инсульты путем активного снижения уровня холестерина: у пациентов без МБС, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку и начавших принимать 80 мг аторвастатина, отмечалась повышенная заболеваемость геморрагическим инсультом, чаще при наличии в анамнезе геморрагического инсульта или лакунарного инфаркта. Для таких пациентов перед началом лечения следует тщательно рассмотреть возможный риск развития геморрагического инсульта.

