

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 хроматригидрат, повидон, поликислитель сорбитана эфиры жирных кислот (Полисорбат 60), кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магиян стеарат,
Оболочка: Опадри белый 03F28342.

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 логично приему аторвастатина без пищи. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет примерно 12%, системная биодоступность, определяющая ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена присутствием метаболизмом в слизистой желудочно-кишечного тракта и 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 фармакологически активных метаболитов (орто- и паракислотированных производных, продуктов бета-окисления). In vitro орто- и паракислотированные метаболиты 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.
Печень: 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 АУС на 10% ниже), однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.
Печеная недостаточность: заболевание почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или показатели обмена липидов.

Гемодиализ: так как препарат в значительной степени связан с белками плазмы крови, маловероятно, что гемодиализ приведет к существенному увеличению клиренса аторвастатина.
Печеночная недостаточность: концентрация аторвастатина значительно повышается (С_{max} примерно на 16 раз, АУС примерно в 11 раз) у больных с алкогольным циррозом печени (Чайлд-Пью В).
Поллиморфизм 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 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-гидроксидо-2-метил-глутарил-коэнзима А в мевалоонат, предшественник стеролов, включая холестерин. В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают 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, вызывает выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП.
В зависимости от дозы, снижает уровень ЛПНП у больных с homozygotной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими липидными средствами. При изучении соотношения доза/эффект выявлено, что аторвастатин снижает уровень общего холестерина (на 30-46%), холестерина ЛПНП (на 41-61%), аполипопротеина В (на 34-50%) и триглицеридов (на 14-33%), одновременно вызывая, в той или иной степени, возрастание уровня холестерина в ЛПНП и аполипопротеина А. Эти результаты оказались аналогичными у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом.

В связи со снижением уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина понижается риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, уменьшается риск смерти. Исследования влияния аторвастатина 80 мг на динамику состояния пациентов с острым коронарным синдромом в острой фазе после госпитализации и продолжавшейся в течение 16 недель подтвердили снижение такого риска на 16%. При использовании препарата у пожилых пациентов различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.

Показания к применению
Гиперхолестеринемия:
• 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 Іа и ІІb Фредриксон), 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 недоступными.
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 гиполипидемическую 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 для один раз в сутки независимо от приема пищи. В начале и/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 большинства пациентов необходимый контроль уровней липидов 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 севастранта жегчных кислот.
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: имеются ограниченные данные по применению аторвастатина при данном заболевании. Доза аторвастатина у пациентов с homozygotной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг 1 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 действующих национальных руководств), могут быть необходимы более высокие дозы препарата Атрибет.
Печень и недостаточность: 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 такие-же, как и в общей популяции.
Дети с гиперхолестеринемией: опыт применения аторвастатина у детей ограничен. Назначать препарат детям при лечении гиперлипидемии могут только опытные врачи, имеющие данные регулярно о состоянии динамики процесса. Для пациентов 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 больших доз. 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 продолжить 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)
• гипертония, повышение активности сывороточной КК, отклонения функциональных коагуляционных проб, бессонница, расстройство зрения
• назофарингит, боль в глотке, гортани, носовое кровотечение
• аллергические реакции
• запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея
• головная боль, миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, опухание суставов, боль в спине.
Нечасто (≥ 1/1000, <1/100)
• гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия
• кожные сыпь, крапивница, сыпь, зуд
• головокружение, парестезия, глестезия, дисгевзия, амнезия, шум в ушах
• рвота, боль в животе верхняя и нижняя, отрыжка, панкреатит, гепатит
• крапивница, кожная сыпь, зуд, alopecia
• боль в шее, усталость мышц
• недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, усталость, гипертония, положительный тест на лейкоциты в моче.
Редко (≥ 1/10000, <1/1000)
• тромбоцитопения
• периферическая невропатия, нарушения зрения
• холестатическая желтуха
• ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), синдром Лайелла
• микозит, миопатия, рабдомиолиз, тендопатия (иногда с разрывом сухожилий).
Очень редко (<1/10000)
• анафилаксия
• потеря слуха
• печеночная недостаточность
• пнемомастия.

Не известно (не может быть оценено по имеющимся данным)
• иммуноопосредованная некротическая миопатия.
Как и в случае с другими ингибиторами 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. Клинически важное повышение трансаминаз (> 3 раз от верхней границы нормы) отмечалось у 0,8% пациентов, получавших аторвастатин. Это повышение связано с функциональными нарушениями, редкими случаями интерстициального заболевания легких (обычно при длительном лечении), сахарный диабет (частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска в виде уровня глюкозы в крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, индекса массы тела> 30 кг/м2, повышения триглицеридов, наличия гипертонии).

Противопоказания
• повышенная чувствительность к компонентам препарата
• активное заболевание печени или повышение активности печеночных ферментов неясного генеза (более чем в 3 раза выше 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 совместно вводимых 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 диуретики, фибраты, статины и зетимиб.
Ингибиторы CYP3A4: сильнодействующие ингибиторы CYP3A4, приводят к заметному увеличению концентрации аторвастатина в крови, поэтому, если это возможно, следует избегать совместного применения сильных ингибиторов CYP3A4 (например, ципрофлоприна, телитромицина, кларитромицина, далавирдина, мезепиритона, кетокконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов ВЧ4 - протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). В случаях, когда эти комбинации избежать нельзя, следует применять более низкие начальные и максимальные дозы аторвастатина и проводить тщательный клинический мониторинг.
Умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повысить плазменную концентрацию аторвастатина (см. таблицу 1). Комбинация эритромицина и статинов повышает риск миопатии. Не проводились исследования взаимодействия, для оценки влияния амидоарона или верапамила на аторвастатин. И амидоарон 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 рассмотреть более низкую максимальную дозу аторвастатина, и проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (после начала приема/корректировки дозы ингибитора).
Индукторы CYP3A4: одновременное применение аторвастатина с индукторами CYP3A4 (например, эфавиренз, рифампицин, зверобой) 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 проводить с осторожностью, так как рифампицин может вызвать снижение концентрации аторвастатина в плазме крови. Влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и если их сопутствующего применения избежать нельзя, следует тщательно контролировать эффективность.
Ингибиторы транспортных белков: ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут усилить системное действие аторвастатина (см. таблицу 1). Влияние угнетения печеночного поглощения транспортеров на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах не известно. Если сопутствующего назначения избежать нельзя, рекомендуется снижение дозы и тщательный мониторинг состояния пациента.

Производные гемифибрилат/дериваты фибровой кислоты: применение фибратов в монотерапии иногда ассоциируется с мышечными расстройствами, в том числе рабдомиолизом. Риск развития этих событий может быть повышен при одновременном применении аторвастатина и производных фибровой кислоты. Если одновременного назначения избежать нельзя, для достижения лечебной цели должно применяться самая низкая доза препарата Атрибет, и пациенты должны надлежащим образом контролироваться.
Зетимиб: применение только одного зетимиба, связываясь с нежелательными событиями, включая мышечные спазмы, мышечную слабость, включая рабдомиолиз. Вероятность развития этих событий может быть повышена при одновременном применении зетимиба и аторвастатина, поэтому в этих случаях рекомендуется соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов.
Колестинол: при применении колестинола вместе с аторвастатином, концентрации в плазме аторвастатина и его активных метаболитов были ниже приблизительно на 25%, однако

УТВЕРЖДЕНО

Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «28» августа 2019 г.
№023355, №023356, №023362

липидные эффекты в этих случаях были выражены сильнее, чем при монотерапии. Физидиевая кислота: риск миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен за счет одномоментного системного применения физидиевой кислоты и статинов. Механизм этих взаимодействий (фармакодинамических, фармакокинетических или их обоих), пока неизвестен. Поступали сообщения о рабдомиолизе (даже с фатальным исходом) у пациентов, получающих эту комбинацию. Если системное введение физидиевой кислоты необходимо, лечение препаратом Атрибет следует прекратить на весь период применения физидиевой кислоты. **Клещи:** исследования взаимодействия аторвастатина с клещином не проводились, но были сообщения о случаях миопатии при их совместном применении, поэтому в таких случаях необходима осторожность.

Влияние аторвастатина на совместно вводимые лекарственные препараты
Дигоксин: при совместном введении нескольких доз дигоксина и 10 мг аторвастатина, равновесная концентрация дигоксина повысилась незначительно. Пациенты, принимающие дигоксин, должны надлежащим образом контролироваться.
Оральные контрацептивы: совместный прием аторвастатина с пероральным контрацептивом вызывает увеличение плазменной концентрации норэтиндрона, этинилэстрадиола и эстрадиола.
Варфарин: при длительном получении варфарина, совместное введение суточной дозы варфарина с аторвастатином 80 мг вызывает небольшое снижение протромбинового времени (до 1,7 секунды) в течение первых 4 дней приема дозы, которое затем в течение 15 дней лечения аторвастатином, возвращается к нормальным значениям. Отмечались очень редкие случаи клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами, поэтому необходимо определять протромбиновое время перед началом приема аторвастатина у пациентов, принимающих антикоагулант кумарин. В дальнейшем, на начальном этапе терапии, это необходимо делать достаточно часто, для того чтобы иметь уверенность, что существенного изменения протромбинового времени не наблюдается. После документально подтвержденной стабилизации протромбинового времени, его можно контролировать с периодичностью, которую рекомендует для больных, принимающих антикоагулант кумарин. Если доза препарата Атрибет изменяется или лечение прекращается, эта процедура должна быть проведена повторно. Лечение аторвастатином не вызвало кровотечений или изменений протромбинового времени у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

Таблица 1. Влияние совместно вводимых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно назначаемый медицинский препарат, его доза	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Изменение AUC ^a	Клиническая рекомендация
Типранавир 500 мг два раза / Ритонавир 200 мг два раза, 8 дней (дани с 14 по 21)	40 мг в 1-ый день, 10 мг в 20-ый день	9.4	Если одномоментное применение с аторвастатином необходимо, не следует превышать ежедневную дозу аторвастатина 10 мг.
Телпрапнев 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг разовая доза	7.9	Рекомендуется клинический мониторинг состояния пациентов.
Циклоспорин 5,2 мг/кг/день, постоянная доза	10 мг в сутки в течение 28 дней	8.7	Если совместный прием с аторвастатином необходим, рекомендуется назначение более низких доз аторвастатина. При дозах аторвастатина, превышающих 20 мг, рекомендуется клинический мониторинг состояния пациентов.
Лопинавир 400 мг в день / ритонавир 100 мг два раза в течение 14 дней	20 мг в сутки в течение 4 дней	5.9	В тех случаях, когда совместное назначение с аторвастатином необходимо, рекомендуется более низкие дозы аторвастатина.
Кларитромицин 500 мг два раза, 9 дней	80 мг в сутки в течение 8 дней	4.5	При дозах аторвастатина, превышающих 40 мг, рекомендуется клинический мониторинг этих пациентов.
Саквинавир 400 мг два раза в день / ритонавир 300 мг два раза в день в 5-7дней, увеличив до 400 мг два раза в день на 8-ой день, 4-16 дней. Принимать через 30 мин после приема аторвастатина	40 мг в сутки в течение 4 дней	3.9	После начала приема или коррективов дозы дилтиазема, рекомендуется надлежащий клинический мониторинг этих пациентов.
Дарунавир 300 мг два раза в день / ритонавир 100 мг два раза в день, 9 дней	10 мг в сутки в течение 4 дней	3.4	Рекомендуется максимальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Итраконазол 200 мг однократно, 2 дня	40 мг разовая доза	3.3	При дозах аторвастатина, превышающих 40 мг, рекомендуется клинический мониторинг этих больных.
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	Нет специальных рекомендаций
Фосампренавир 1400 мг два раза, 14 дней	10 мг в сутки в течение 4 дней	2.3	Одновременное употребление больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется.
Нефинавир 1250 мг два раза, 14 дней	10 мг в сутки в течение 28 дней	1.74	После начала приема или коррективов дозы дилтиазема, рекомендуется надлежащий клинический мониторинг этих пациентов.
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в день	40 мг разовая доза	1.37	Рекомендуется максимальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Дилтиазем 240 мг один раз в день, 28 дней	40 мг разовая доза	1.51	Нет специальных рекомендаций
Эритромицин 500 мг четыре раза в день, 7 дней	80 мг разовая доза	1.18	Нет специальных рекомендаций
Амлодипин 10 мг, разовая доза	10 мг в сутки в течение 2 недели	1.00	Нет специальных рекомендаций
Циметидин 300 мг четыре раза в день, 2 недели	10 мг в сутки в течение 4 недели	0.66	Нет специальных рекомендаций
Антациды (супленция гидроксида магния и алюминия), по 30 мл четыре раза в день, 2 недели.	10 мг в сутки в течение 3 дней	0.59	Если одномоментное применение не избежать, совместное применение аторвастатина с рифампицином требует должного клинического мониторинга.
Эфаэвиренц 600 мг OD, 14 дней	40 мг разовая доза	1.12	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Рифампицин 600 мг один раз в день, 7 дней (совместном введении)	40 мг разовая доза	0.20	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Рифампицин 600 мг один раз в день, 5 дней (в разделенной дозе)	40 мг разовая доза	1.35	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Гемфиброзил 600 мг два раза, 7 дней	40 мг разовая доза	1.03	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Фенофибрат 160 мг один раз в день, 7 дней	40 мг разовая доза	2.3	Рекомендуется наименьшая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов.
Боцепревир 800 мг три раза в день, 7 дней	40 мг разовая доза		

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		
	Лекарственный препарат / доза (мг)	Изменение AUC ^a	Клинические рекомендации
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	Оральный контрацептив один раз в день, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиола 35 мг	↑ 28% - ↑ 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 разовая доза	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 10 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 гиперлипидемии путем адекватной диетотерапии, повышения физической активности, снижения массы тела у больных с ожирением и изменении 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 и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. **Преобращение инсульта путем активного снижения уровня холестерина:** у пациентов без ИМ, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку и начавших прием 80 мг аторвастатина, отмечалась повышенная заболеваемость геморагическим инсультом, чаще при наличии в анамнезе геморагического инсульта или лакунарного инфаркта. Для таких пациентов перед началом лечения следует тщательно рассмотреть возможный риск развития геморагического инсульта. **Взадействие на скелетные мышцы:** лечение аторвастатином, как и другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, может оказать влияние на скелетные мышцы и вызвать миалгию, миозит и миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза, потенциально опасного для жизни состояния, характеризующегося заметными повышенными уровнями креатинина в 10 раз, миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к почечной недостаточности. В период лечения некоторыми статинами или после его окончания, поступали очень редкие сообщения об иммунно-опосредованной некротизирующей миопатии, которая проявляется стойкой мышечной слабостью в проксимальных отделах и повышенными показателями сывороточной КК, сохраняющимися после прекращения лечения статинами. **До назначения препарата:** препарат Атрибет следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим предрасполагающие факторы для развития рабдомиолиза. В следующих ситуациях, следует измерять уровень КК перед началом лечения статинами: почечная недостаточность, гипотиреоз, наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных нарушений, случай мышечной токсичности на фоне приема статинов или фибратов (в анамнезе), наличие в анамнезе заболеваний печени и/или употребление значительного количества алкоголя, пожилой возраст (старше 70 лет). Необходимость назначения препарата следует рассматривать в зависимости от наличия других предрасполагающих факторов для развития рабдомиолиза. В случаях, когда может произойти повышение плазменных уровней КК в результате лекарственных взаимодействий или у особых групп населения (включая генетические субпопуляции), следует рассматривать соотношение польза/риск и рекомендуется обязательный клинический мониторинг. Если исходные уровни КК значительно повышены (> 5 раз ВГН), лечение начинать не следует. **Измерение креатининазы:** КК не следует измерять после физических нагрузок или в присутствии любого альтернативного стимулятора повышения КК, так как это затруднит интерпретацию ее показателей. Если уровни КК исходно значительно повышены (> 5 раз), их необходимо повторно определить через 5-7 дней, чтобы подтвердить ранее полученные результаты. В период лечения пациентам следует рекомендовать оперативно сообщать о мышечной боли, судорогах или слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Если такие симптомы появляются в период лечения препаратом Атрибет, необходимо измерить уровень КК. Если этот уровень будет значительно повышен (> 5 раз), лечение следует прекратить. Если мышечные симптомы серьезные и вызывают постоянный дискомфорт, даже если КК повышена незначительно (до ≤ 5), лечение также необходимо прекратить. Если симптомы прошли и уровень КК возвращается к норме, то повторно аторвастатин или альтернативный статин необходимо назначить в минимальной дозе и под тщательным мониторингом. Прием препарата Атрибет необходимо прекратить при клинически значимом повышении уровня КК (> 10), или если подозревает-ся/диагностирован рабдомиолиз. **Комбинированное лечение с другими лекарственными препаратами:** риск рабдомиолиза повышается при назначении препарата Атрибет одновременно с лекарственными препаратами, которые могут повышать плазменную концентрацию аторвастатина, такими как сильные ингибиторы CYP3A4 или транспортных белков (например, циклоспорин, телитромизин, кларитромицин, делавирид, трипентин, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВЧН-протазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Риск миопатии может быть также повышен при сопутствующем применении гемфиброзила и других производных фибровой кислоты, боцепревира, эритромицина, нацина, азетимида, телпрапенева или комбинации типранавир/ритонавир. Если возможно, следует назначать, альтернативные схемы с невазимодействующими лекарственными препаратами. В тех случаях, когда одномоментное применение этих лекарственных препаратов с препаратом Атрибет необходимо, польза и риск сопутствующего лечения необходимо тщательно оценивать. Когда пациенты получают лекарственных препараты, которые повышают плазменную концентрацию аторвастатина, рекомендуется более низкая максимальная доза препарата Атрибет. Кроме того, в случае применения сильных ингибиторов CYP3A4, следует назначать минимальную начальную дозу Атрибета, также рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга этих пациентов. Аторвастатин нельзя применять одновременно с системными препаратами физидиевой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения физидиевой кислотой. Были сообщения о рабдомиолизе (включая смертельные случаи) у пациентов, получающих комбинацию физидиевой кислоты и статинов. Пациенту следует рекомендовать немедленное обращение к врачу, если появляются симптомы мышечной слабости, боль или слабость. Терапию статинами можно возобновить через пять дней после прекращения последней дозы физидиевой кислоты. В исключительных случаях, когда необходима продолжительная терапия системными препаратами физидиевой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость назначения комбинации препарата Атрибет и физидиевой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под строгим медицинским контролем. **Интерстициальное заболевание легких:** исключительные случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно при долгосрочной терапии. Это заболевание может проявляться одышкой, непродуктивным кашлем и ухудшением общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и лихорадка). Если появляется подозрение о развитии интерстициального заболевания легких, терапию препаратом Атрибет необходимо прекратить. **Сахарный диабет:** имеются данные, что статины могут повышать уровень глюкозы в крови, а при высоком риске развития диабета, вызывать развитие гиперлипидемии 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 гиперлипидемии (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль / л, масса тела > 30 кг/м2, высокий уровень триглицеридов, гипертония) должны находиться под клиническим и биохимическим контролем в соответствии с национальными рекомендациями. **Восмогательные вещества:** препарат Атрибет содержит лактозу, поэтому он противопоказан при непереносимости галактозы, дефиците лактазы Ларра и мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Беременность и период лактации:** препарат Атрибет протиропоказан 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, поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях развития после 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 гиперхолестеринемии. По этим причинам препарат Атрибет не должен применяться у женщин, 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 функций 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 помещают в инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пакет с инструкцией.