

## **Состав**

*действующее вещество:* atorvastatin;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 20,72 мг аторвастатина кальция, что соответствует 20 мг аторвастатина соответственно;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, кальция карбонат, повидон, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 6000, тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, круглые двояковыпуклые, размером 9 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А05.

## **Фармакодинамика**

Аторвастатин представляет собой синтетический гиполипидемическое лекарственный препарат. Аторвастатин является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы. Этот фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат - ранний этап биосинтеза холестерина, который ограничивает скорость его образования.

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, от которого зависит скорость преобразования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат, вещество-предшественник стеролов, в том числе холестерина. Холестерин и триглицериды циркулируют в кровотоке в комплексе с липопротеинами. Эти комплексы разделяются с помощью ультрацентрифугирования на фракции ЛПВП (липопротеины высокой плотности), ЛППП (липопротеины промежуточной плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности) и ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности). Триглицериды (ТГ) и холестерин в печени включаются в состав

ЛПОНП и высвобождаются в плазму крови для транспортировки в периферические ткани. ЛПНП формируются ЛПОНП и катаболизируются путем взаимодействия с высокоафинными рецепторами ЛПНП. Клинические и патологоанатомические исследования показывают, что повышенные уровни общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) и аполипопротеина В (апо В) в плазме крови вызывают развитие атеросклероза у человека и являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как повышенные уровни холестерина ЛПВП связаны с пониженным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В (мембранный комплекс для холестерина ЛПНП) провоцируют развитие атеросклероза. Подобным образом снижены уровни холестерина ЛПВП (и его транспортного комплекса - апо В) связаны с развитием атеросклероза.

Эпидемиологические исследования установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность меняются прямо пропорционально уровню общего холестерина и холестерина ЛПНП и обратно пропорционально уровню холестерина ЛПВП.

Аторвастатин снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией. Аторвастатин также снижает уровень холестерина ЛПОНП и ТГ, а также приводит неустойчивое повышение уровня холестерина ЛПВП и аполипопротеина А-1. Аторвастатин снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, апо В, триглицеридов и холестерина не связан с ЛПВП, а также повышает уровень холестерина ЛПВП у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией. Аторвастатин снижает ХС-ЛППП у пациентов с дисбеталипопротеинемией.

Подобно ЛПНП липопротеины, обогащенные холестерином и триглицеридами, в том числе ЛПОНП, ЛППП и остатки, также могут способствовать развитию атеросклероза. Повышенные уровни триглицеридов в плазме крови часто оказываются в триаде с низкими уровнями ХС ЛПВП и маленькими долями ЛПНП, а также в сочетании с нелипидными метаболическими факторами риска развития ишемической болезни сердца. Не было последовательно доказано, что общий уровень триглицеридов плазмы крови как таковой является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца. Кроме того, было установлено независимого влияния повышения уровня ЛПВП или снижение уровня триглицеридов на риск коронарной и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Аторвастатин, как и его некоторые метаболиты, являются фармакологически активными у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, которая играет главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза препарата, в отличие от системной концентрации препарата, лучше коррелирует с уменьшением уровня холестерина ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы следует осуществлять в зависимости от терапевтического ответа (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Фармакокинетика**

*Всасывания.* Аторвастатин быстро абсорбируется после перорального приема, а максимальные его концентрации в плазме крови достигается в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе препарата. Биодоступность аторвастатина (начальное лекарственное средство) составляет примерно 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет примерно 30%. Низкую системную доступность препарата связывают с предсистемного клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и / или предсистемного биотрансформации в печени. Хотя пища снижает скорость и степень абсорбции лекарственного препарата примерно на 25% и 9% соответственно, исходя из показателей  $C_{max}$  и AUC, снижение уровня холестерина ЛПНП подобен независимо от того, принимается аторвастатин с пищей или отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови ниже (примерно на 30% для  $C_{max}$  и AUC), чем при утреннем приеме. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП является одинаковым независимо от времени приема препарата (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Распределение.* Средний объем распределения препарата составляет около 381 литр. Более 98% препарата связывается с белками плазмы крови. Концентрационное соотношение кровь / плазма, составляет примерно 0,25, указывает на плохое проникновение препарата в эритроциты. На основании наблюдений у крыс считается, что аторвастатин способен проникать в грудное молоко (см. Разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Особенности применения»).

*Метаболизм.* Аторвастатин интенсивно метаболизируется в орто и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. При исследованиях *in vitro* ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы орто и парагидроксилированных метаболитами эквивалентно ингибированию аторвастатина. Примерно 70% циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма препарата

цитохрома Р450 3А4 (СУР 3А4), что согласуется с повышенными концентрациями аторвастатина в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого фермента (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

*Экскреция.* Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и / или внепеченочного метаболизма, однако этот препарат, очевидно, не испытывает желудочно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения препарата из плазмы крови человека составляет примерно 14 часов, но период напивзменшения ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 часов через вклад активных метаболитов. После приема препарата с мочой выделяется менее 2% дозы.

*Пациенты пожилого возраста.* Концентрации аторвастатина в плазме крови выше (примерно 40% для C<sub>max</sub> и 30% для AUC) у здоровых пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), чем у молодых взрослых людей. Клинические данные свидетельствуют о большей степени снижения ЛПНП при применении любой дозы препарата у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми людьми (см. Раздел «Особенности применения»).

*Дети.* Фармакокинетические данные по пациентам детского возраста отсутствуют.

*Пол.* Концентрации аторвастатина в плазме крови женщин отличаются от концентраций в плазме крови у (примерно на 20% выше для C<sub>max</sub> и на 10% ниже для AUC). Однако нет клинически значимой различия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении аторвастатина мужчинам и женщинам.

*Нарушение функции почек.* Заболевания почек не оказывают влияния на концентрации аторвастатина в плазме крови или снижение ХС ЛПНП, а следовательно, коррекция дозы препарата для пациентов с нарушениями функции почек не требуется (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

*Гемодиализ.* Несмотря на то, что у пациентов с терминальной стадией заболевания почек исследования не проводили, считается, что гемодиализ не повышает значимым образом клиренс, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы крови.

*Печеночная недостаточность.* Концентрации аторвастатина в плазме крови заметно повышенные у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени.

Значения показателей C<sub>max</sub> и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлд-Пью. У пациентов с заболеванием печени класса по шкале Чайлд-Пью значения показателей C<sub>max</sub> и AUC повышаются примерно 16-кратно и 11-кратно соответственно (см. Раздел «Противопоказания»).

Исследование взаимодействия лекарственных средств. Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров, OATP1B1 и OATP1B3 транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат ефлюксного транспортера белка резистентности рака молочной железы (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина.

Влияние одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Таблица 1

Одновременно применяемые препараты и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Соотношение AUC &	Соотношение C <sub>max</sub> &
# Циклоспорин 5,2 мг / кг / сут, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	8,69	10,66
# Типранавир 500 мг дважды в сутки / ритонавир 200 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг разовая доза	9,36	8,58
# Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки / пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней	8,28	22,00

# Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг разовая доза	7,88	10,60
#, ‡ Саквинавир 400 мг дважды в сутки / ритонавир 400 мг два раза в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,93	4,31
# Елбасвир 50 мг 1 раз в сутки / гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, 13 дней	10 мг разовая доза	1,94	4,34
# Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 10 дней	40 мг разовая доза	2,12	1,70
# Кларитромицин 500 мг дважды в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	4,54	5,38
# Дарунавир 300 мг дважды в сутки / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,45	2,25
#Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг разовая доза	3,23	1,20
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, 10 дней	20 мг разовая доза	3,29	2,17
# Фосампренавир 700 мг дважды в сутки / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,53	2,84

# Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,30	4,04
# Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	1,74	2,22
# Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки *	40 мг 1 раз в сутки	1,37	1,16
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,51	1,00
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	1,33	1,38
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	1,18	0,91
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель	1,00	0,89
Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 24 недель	40 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель	Не применяется	0,74 **
Маалокс ТС® 30 мл 4 раза в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	0,66	0,67
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	1,01
# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном применении) †	40 мг 1 раз в сутки	1,12	2,90
# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (в отдельных дозах) †	40 мг 1 раз в сутки	0,20	0,60

# Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,35	1,00
# Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,03	1,02
# Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	2,32	2,66

& Соотношение по методам лечения (одновременное применение лекарственного средства с аторвастатином по сравнению с применением аторвастатина отдельно).

# Для получения информации о клинической значимости см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

\* Сообщалось о больших повышении AUC (соотношение AUC до 2,5) и / или C<sub>max</sub> (соотношение максимальной концентрации до 1,71) при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (750 мл - 1,2 литра в сутки или больше).



\*\* Соотношение, основанной на единичной выборке, взятой через 8-16 часов после применения дозы.

† Через механизм двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченный прием аторвастатина после применения рифампина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

‡ Доза комбинации препаратов саквинавир + ритонавир в этом исследовании не является клинически применяемой дозой. Повышение экспозиции аторвастатина при применении в клинических условиях, вероятно, будет выше, чем то, что наблюдалось в этом исследовании. Поэтому применять препарат следует с осторожностью и в самой необходимой дозе.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Таблица 2

Аторвастатин	Одновременно применяемый препарат и режим дозирования		
	Препарат / доза (мг)	Соотношение AUC	Соотношение C <sub>max</sub>
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг однократно	1,03	0,89
80 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней	# Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	1,15	1,20

40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца	1,28	1,23
	- норэтистерон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	1,19	1,30
10 мг один раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	1,08	0,96
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0,73	0,82
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0,99	0,94

# Для получения информации о клинической значимости см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

## **Показания**

### *Предотвращения сердечно-сосудистым заболеваниям у взрослых*

Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе,

Аторвастерол показан для:

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии.

*Для взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, препарат Аторвастерол показан для:*

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта.

*Для взрослых пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Аторвастерол показан для:*

- уменьшение риска возникновения нелетального инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения летального и нелетального инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации;
- уменьшение риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью;
- уменьшение риска возникновения стенокардии.

## Гиперлипидемия

*У взрослых пациентов*

- Как дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона).
- Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).
- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона) в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективным.
- Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферез ЛПНП) или если такие методы лечения недоступны.

## У детей

- Как дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие:

а) холестерин ЛПНП остается  $\geq 190$  мг / дл (4,91 ммоль / л) или

б) холестерин ЛПНП  $\geq 160$  мг / дл (4,14 ммоль / л) и:

- в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания или
- два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний присутствуют у пациента детского возраста.

## Противопоказания

- Активное заболевание печени, которое может включать устойчивое повышение активности печеночных трансаминаз неизвестной этиологии.
- гиперчувствительность к любому из компонентов этого лекарственного средства.
- Беременность.
- Кормление грудью.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодификационных доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов цитохрома Р450 3А4 (СУР 3А4) (например кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и вируса гепатита С и итраконазола) (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

*Мощные ингибиторы СУР 3А4.* Аторвастатин метаболизируется цитохромом Р450 3А4. Одновременное применение препарата с мощными ингибиторами СУР 3А4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. Подробную информацию ниже). Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости воздействия на СУР 3А4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СУР3А4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдин, стирипентолом, кетокконазолом, вориконазолом, итраконазолом,

посаконазол, некоторыми противовирусными препаратами для лечения HCV (например елбасвира / grazопревира) и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавир, атазанавиром, индинавиром, дарунавир). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 3).

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. Таблицу 1). Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследование взаимодействия лекарственных препаратов для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводили. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют активность СYP3A4, а следовательно, одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. После начала лечения ингибитором или после коррекции его дозы рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. Также такой мониторинг рекомендуется проводить после начала лечения ингибитором или после коррекции дозы.

*Грейпфрутовый сок.* Содержит один или более компонентов, которые ингибируют СYP 3A4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови, особенно при избыточном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

*Кларитромицин.* Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) по сравнению с применением только аторвастатина (см. Раздел «Фармакодинамика»). Итак, пациентам, которые принимают кларитромицин, следует с осторожностью применять аторвастатин в дозе выше 20 мг (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

*Комбинация ингибиторов протеаз.* Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С теллапревиром по сравнению с применением только аторвастатина (см. Раздел «Фармакодинамика»). Пациентам, принимающим ингибиторы протеазы ВИЧ

типранавир + ритонавир или глекапревир + пибрентасвир, следует избегать одновременного применения с аторвастатина. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, которые принимают ингибиторы протеазы ВИЧ лопинавир + ритонавир, и применять в самой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир или елбасвир + grazопревир доза аторвастатина не должна превышать 20 мг, применять эти препараты нужно с осторожностью. При применении у пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, доза аторвастатина не должна превышать 40 мг, также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга состояния пациентов (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

*Итраконазол.* Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. Раздел «Фармакодинамика»). Итак, по пациентов, принимающих итраконазол, следует быть осторожными, если доза аторвастатина превышает 20 мг (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг / кг / сут по сравнению с применением только аторвастатина (см. Раздел «Фармакодинамика»). Следует избегать одновременного применения аторвастатина и циклоспорина (см. Раздел «Особенности применения»).

Медицинские рекомендации по применению лекарственных препаратов, взаимодействующих подведены в таблице 1 (см. Также разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

*Летермовир.* Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня влияния аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Летермовир является ингибитором ефлюксных транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1 / 1B3, таким образом он повышает уровень влияния аторвастатина. Доза препарата аторвастатина НЕ ДОЛЖНА превышать 20 мг (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Степень опосредованных лекарственных взаимодействий СYP3A4 и OATP1B1 / 1B3 на сопутствующие препараты, может быть разной при одновременном применении летермовира с циклоспорином. Применение аторвастатина не рекомендуется пациентам, которые принимают летермовир одновременно с циклоспорином.

*Глекапревир и пибрентавир, елбасвир и гразопревир.* Одновременное применение глекапревира и пибрентавира или елбасвира и гразопревира может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенного риска миопатии.

При одновременном применении глекапревира и пибрентавира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 8,3 раза отчасти из-за VCRP, OATP1B1 / 1B3 и СYP3A4 ингибирование, поэтому не рекомендуется одновременное применение Аторвастерол пациентам, попутно принимают лекарственные средства, содержащие глекапревир и пибрентавир.

При одновременном применении елбасвиру и гразопревира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 1,9 раза отчасти из-за VCRP, OATP1B1 / 1B3 и СYP3A4 ингибирование, поэтому доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки при применении пациентам, попутно принимают лекарственные средства, содержащие елбасвир и гразопревир (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Медицинские рекомендации по применению лекарственных средств, взаимодействующих подведены в таблице 3 (см. Также разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Фармакодинамика»).

Взаимодействия лекарственных средств, связанные с повышенным риском миопатии / рабдомиолиза

Таблица 3

Препараты, взаимодействуют	Медицинские рекомендации по применению
----------------------------	--

Циклоспорин, типранавир + ритонавир, глекапревир + пибрентасвир, летермовир при одновременном применении с циклоспорином	Избегать применения аторвастатина
Кларитромицин, итраконазол, саквинавир + ритонавир * дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир, елбасвир + гразопревир, летермовир	Превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки
Нелфинавир	Превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки
Лопинавир + ритонавир, симепревир, производные фибриновой кислоты, эритромицин, азольные противогрибковые средства, липидомодифицирующей дозы ниацина, колхицин	Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе

\* Применять в малейшей необходимой дозе.

*Гемфиброзил.* В связи с повышенным риском миопатии / рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфибросилом следует избегать совместного применения аторвастатина с гемфибросилом (см. Раздел «Особенности применения»).

*Другие фибраты.* Поскольку известно, что риск развития миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, аторвастатин следует применять с осторожностью при



совместном применении с другими фибратами (см. Раздел «Особенности применения»).

*Ниацин.* Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц увеличивается при применении препарата в комбинации с ниацином, а следовательно, при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы аторвастатина (см. Раздел «Особенности применения»).

*Рифампицин или другие индукторы цитохрома P450 3A4.* Одновременное применение препарата с индукторами цитохрома P450 3A4 (например эфавиренз, рифампицин) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Через механизм двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение препарата после введения рифампина связано со значительным снижением концентраций аторвастатина в плазме крови.

#### Дилтиазема гидрохлорид

Одновременный прием аторвастатина (40 мг) и дилтиазема (240 мг) сопровождается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови.

#### Циметидин

В результате проведенных исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

#### Антациды

Одновременный пероральный прием аторвастатина и суспензии антацидного препарата, содержащего магний и алюминия гидроксид, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови на 35%. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не менялась.

#### Колестипол

Концентрация аторвастатина в плазме крови ниже (примерно на 25%) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышала эффект, который дает прием каждого из этих препаратов в отдельности.

#### Азитромицин

Одновременное назначение аторвастатина (10 мг 1 раз в сутки) и азитромицина (500 мг 1 раз в сутки) не сопровождалось изменениями концентрации аторвастатина в плазме крови.

### Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков (например циклоспорин, леретмовир) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина. Влияние подавления накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестен. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведения клинического мониторинга эффективности аторвастатина.

### Эзетимиб

Применение эзетимиба в качестве монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Таким образом, при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск развития этих явлений увеличивается. Рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

### Фузидиевая кислота

Исследование взаимодействия аторвастатина и фузидиевая кислота не проводили. Как и в случае с другими статинами, в постмаркетинговый период при одновременном приеме аторвастатина и фузидиевая кислота наблюдались явления со стороны мышечной системы (в том числе рабдомиолиз). Механизм этого взаимодействия остается неизвестным. Пациенты нуждаются в тщательном наблюдении, может потребоваться временная приостановка лечения аторвастатином.

*Дигоксин.* При одновременном применении многократных доз аторвастатина и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются примерно на 20%. Следует должным образом контролировать состояние пациентов, принимающих дигоксин.

*Пероральные контрацептивы.* Одновременное применение аторвастатина с оральными контрацептивами повышало значение AUC для норэтистерона и этинилэстрадиола (см. Раздел «Фармакодинамика»). Эти повышение следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, которая принимает аторвастатин.

*Варфарин.* Аторвастатин не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время при применении пациентам, которые проходили

длительное лечение варфарином.

*Колхицин.* При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщали о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому следует с осторожностью назначать аторвастатин с колхицином.

### Другие лекарственные средства

Клинические исследования показали, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных препаратов и их применения в ходе эстроген-заместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

## **Особенности применения**

### *Скелетные мышцы*

Поступали редкие сообщения о случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении аторвастатина и других лекарственных препаратов этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек является фактором риска развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном мониторинга для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

Аторвастатин, как и другие препараты группы статинов, иногда вызывает миопатии, которая определяется как боли в мышцах или слабость мышц в сочетании с повышением показателей КФК (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Одновременное применение высоких доз аторвастатина с определенными лекарственными препаратами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СYP3A4 (например кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ и вируса гепатита С), повышает риск миопатии / рабдомиолиза.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротической миопатии (ИОНМ) - аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия выявляет некротические миопатии без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать в любого пациента с диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и / или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неизвестной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания, повышением температуры или если признаки заболевания мышц сохраняются после прекращения приема аторвастатина. Лечение следует прекратить в случае повышения уровня КФК, диагностирования или подозрения на миопатию.

Риск миопатии во время лечения препаратами этого класса повышается при одновременном применении лекарственных средств, указанных в таблице 3. Врачи, которые рассматривают возможность комбинированной терапии аторвастатином и любым из этих препаратов, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно следить за состоянием пациентов по любым симптомам боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в начальных месяцах терапии и в течение любого из периодов титрования дозы в направлении увеличения любого из препаратов. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме с вышеуказанными лекарственными препаратами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В таких ситуациях может рассматриваться возможность периодического определения КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить случаи тяжелой миопатии.

Сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза при одновременном применении аторвастатина с колхицином, поэтому аторвастатин с колхицином следует назначать пациентам с осторожностью (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терапию аторвастатином следует временно или полностью прекратить в любого пациента с острым серьезным состоянием, указывает на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, хирургическая операция, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства, а также неконтролируемые судороги).

### *Нарушение функции печени*

Было показано, что статины, как и некоторые другие гиполипидемические терапевтические средства, связанные с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Наблюдалось устойчивое повышение уровня

сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, возникло 2 раза или больше) у пациентов, получавших аторвастатин во время клинических исследований.

Был зарегистрирован один случай желтухи. Повышения показатели функциональных проб печени (ФПП) в других пациентов не были связаны с желтухой или другими клиническими симптомами. После уменьшения дозы, перерыва в приеме препарата или прекращения его применения уровни трансаминаз возвращались к уровням перед лечением или близко к этим уровням без остаточных явлений. Более половины пациентов с устойчивым повышением показателей функциональных проб печени продолжали лечение аторвастатином в меньших дозах.

Перед тем как начинать терапию аторвастатином, рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и делать анализы повторно в случае клинической необходимости. Поступали редкие пострегистрационные сообщения о случаях летального и нелетального печеночной недостаточности у пациентов, принимавших препараты группы статинов, в том числе аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами гипербилирубинемией или желтухой при применении аторвастатина следует немедленно прекратить. Если не определено альтернативной этиологии, не следует повторно начинать лечение препаратом.

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим значительные количества алкоголя и / или имеющим в анамнезе заболевания печени. Аторвастатин противопоказан при активном заболевании печени или стойком повышении активности печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Эндокринная функция*

Сообщалось о повышении уровня HbA1c и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и аторвастатина.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию наднирниковозалозных и / или гонадных стероидов. Клинические исследования показали, что аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы крови и не повреждает резерв надпочечников. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовали в достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом препарат влияет, да и вообще влияет на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в перименопаузный период. Следует соблюдать осторожность при

одновременном применении препарата группы статинов с лекарственными препаратами, которые могут снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

### *Применение пациентам после недавнего инсульта или транзиторной ишемической атаки*

В клиническом исследовании, в ходе которого аторвастатин в дозе 80 мг применяли пациентам без ишемической болезни сердца, которые имели в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение предыдущих 6 месяцев, наблюдалась большая частота случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг по сравнению с группой плацебо. Частота случаев летального геморрагического инсульта была подобной во всех группах лечения. Частота случаев нелетального геморрагического инсульта была значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин, по сравнению с группой плацебо. Некоторые начальные характеристики, в том числе наличие случаев геморрагического и лакунарного инсульта во время включения в исследование, были связаны с более высокой частотой случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших аторвастатин (см. Раздел «Побочные реакции»).

Не наблюдалось никаких различий в безопасности и эффективности препарата между пациентами в возрасте от 65 до 75 лет и пациентами в возрасте от 75 лет, так же как не было зарегистрировано никаких различий в ответе на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами, однако нельзя исключать большую чувствительность некоторых старших пациентов. Поскольку старший возраст (65 лет) является фактором предрасположенности к миопатии, следует с осторожностью назначать аторвастатин людям пожилого возраста.

### *Печеночная недостаточность*

Аторвастатин противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакодинамика»).

### *До начала лечения*

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень УК при:

- нарушение функции почек;
- гипofункции щитовидной железы;

- спадкових расстройств мышечной системы в семейном или личном анамнез;
- перенесенных в прошлом случаях токсического воздействия статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и / или употреблении больших количеств алкоголя.

Для пациентов пожилого возраста (от 70 лет) необходимость проведения указанных мероприятий следует оценивать с учетом наличия других факторов предрасположенности к развитию рабдомиолиза.

Повышение уровня препарата в плазме крови возможно, в частности, в случае взаимодействия и применения особым популяциям пациентов, в том числе пациентам с наследственными болезнями.

В таких случаях рекомендуется оценивать соотношение рисков и возможной пользы от лечения и проводить клинический мониторинг состояния пациентов. Если до начала лечения уровень УК значительно повышен (выше верхней границы нормы более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

#### *Измерение уровня КФК*

Уровень КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня УК, поскольку это может усложнить расшифровку результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение УК (превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз), то через 5-7 дней необходимо провести повторное определение для подтверждения результата.

#### *Во время лечения*

Пациенты должны знать о необходимости немедленно сообщать о развитии боли в мышцах, судорог или слабости, особенно когда они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

В случае появления этих симптомов во время лечения аторвастатином необходимо определить уровень КК у этого пациента. Если уровень УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

Целесообразность прекращения лечения следует также рассмотреть, если повышение уровня УК не достигает пятикратного превышения ВМН, но симптомы со стороны мышц имеют тяжелый характер и ежедневно становятся причиной неприятных ощущений.

После исчезновения симптомов и нормализации уровня УК можно рассмотреть возможность возобновления лечения аторвастатином или начала лечения альтернативным статинами при условии применения минимальной возможной дозы и тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня УК (превышение верхней границы нормы более чем в 10 раз) или в случае установления диагноза рабдомиолиза (есть подозрение на развитие рабдомиолиза).

#### *Одновременное применение с другими лекарственными препаратами*

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными препаратами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Примерами таких препаратов являются мощные ингибиторы СYP3A4 или транспортных белков циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, Посаконазол, летермовир и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фибровой кислоты, боцепревир, эритромицин, ниацин и эзетимиба, телапревиром или с комбинацией телапревир / ритонавир также риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие лекарственные препараты (не взаимодействуют с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

Если необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и соответствующими препаратами, следует тщательно взвесить пользу и риски от одновременного лечения. Если пациенты принимают лекарственные препараты, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина в минимальной. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов.

Аторвастатин нельзя назначать одновременно с фузидиевая кислота, применяемая системно, или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевая кислота. Пациентам, которым системное применение фузидиевая кислота считается необходимым, лечение статинами следует приостановить на весь период применения фузидиевая кислота. У пациентов, получавших фузидиевая кислота и статины в комбинации, были зарегистрированы случаи рабдомиолиза (в том числе летальные) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту следует



рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения каких-либо симптомов слабости, боли или болезненной чувствительности в мышцах.

Терапию статинами можно продолжить через 7 дней после получения последней дозы фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, когда требуется долгосрочное системное применение фузидиевая кислота, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения Аторвастерол и фузидиевая кислота следует рассматривать только в индивидуальном порядке и осуществлять под наблюдением врача.

### *Интерстициальная болезнь легких*

Во время лечения некоторыми статинами (особенно во время длительного лечения) были описаны исключительные случаи развития интерстициальной болезни легких. Проявлениями этой болезни является одышка, непродуктивный кашель и общее ухудшение самочувствия (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае возникновения подозрения на интерстициальную болезнь легких следует прекратить лечение статинами.

Терапия липидомодифицирующими препаратами должна быть одним из составляющих компонентов комплексной терапии для пациентов со значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов через гиперхолестеринемией. Медикаментозная терапия рекомендуется как дополнение к диете, когда результата от соблюдения диеты, ограничивающей потребление насыщенных жиров и холестерина, а также от применения других немедикаментозных мер было недостаточно. Пациентам с ишемической болезнью сердца или несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца прием аторвастатина можно начать одновременно с соблюдением диеты.

### *Ограничение применения*

Аторвастатин не исследовалась в условиях, когда основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов является повышение уровня хиломикронов (типы I и V по классификации Фредриксона).

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами незначительный.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Аторвастатин противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть, поскольку не установлена безопасность его применения беременным и нет явной пользы приема гиполипидемических препаратов в период беременности. Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, возможно, синтез других биологически активных веществ, которые являются производными холестерина, Аторвастерол может вредно воздействовать на плод. Прием препарата Аторвастерол следует прекратить, как только установлена беременность (см. Раздел «Противопоказания»).

Аторвастерол противопоказан беременным женщинам, расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей для указанной популяции неизвестен. В общей популяции США расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей при клинически признанных беременностях составляет 2-4% и 15-20% соответственно.

### *Контрацепция*

Аторвастерол может наносить вред плоду при применении беременной женщиной. Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о необходимости эффективной контрацепции во время лечения.

### *Клинические данные*

Ограничены опубликованы данные обсервационных исследований, метаанализа и клинических случаев по применению аторвастатина кальция не показали повышенного риска возникновения серьезных врожденных мальформаций или выкидышей.

Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Проспективное наблюдение примерно 100 случаев беременностей у женщин, лечившихся симвастатином или ловастатином, показало, что частота случаев врожденных аномалий плода, выкидышам и внутриутробных смертей / мертворождений не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Количество случаев является достаточным, чтобы исключить  $\geq 3$ -4 кратное повышение врожденных аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. В 89% беременных, по

которым вели проспективное наблюдение, лечение препаратом начиналось до беременности и прекращалось при I триместра после обнаружения беременности.

#### *Период кормления грудью*

Аторвастерол противопоказан в период кормления грудью. Отсутствует информация о влиянии препарата на ребенка, которого кормят грудью, или на лактацию. Неизвестно, проникает аторвастатин в грудное молоко, однако известно, что небольшое количество другого лекарственного препарата этого класса проникает в грудное молоко; аторвастатин присутствует в молоке крыс. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, которые нуждаются в лечении аторвастатином, не следует кормить грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

#### **Способ применения и дозы**

##### *Гиперлипидемия (гетерозиготная семейная и несемейная) и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона)*

Рекомендованная начальная доза аторвастатина составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, которые требуют значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45%), терапию можно начать с доз 40 мг 1 раз в сутки. Дозирования диапазон препарата находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любые часы, независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающие дозы препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и после титрования дозы аторвастатина следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

##### *Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (10-17 лет)*

Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг / сут; максимальная рекомендуемая доза - 20 мг / сут (дозы, превышающие 20 мг, в этой группе пациентов не исследовали). Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с рекомендованной цели лечения. Корректировка дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше.

##### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Доза препарата для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Аторвастатин следует применять как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП) или как основную терапию, если гиполипидемические методы лечения недоступны.

#### *Одновременная гиполипидемическая терапия*

Аторвастатин можно применять с СЕКВЕСТРАНТЫ желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует вообще применять с осторожностью (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Дозирование для пациентов с нарушением функции почек*

Заболевания почек не влияет ни на концентрации в плазме крови, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении аторвастатина; следовательно, коррекция дозы препарата для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

#### *Дозирование для пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол, летермовир или некоторые ингибиторы протеаз*

Следует избегать лечения аторвастатином пациентов, принимающих циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир) или ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир). Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с ВИЧ, которые принимают лопинавир + ритонавир, и применять в самой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих кларитромицин, итраконазол, и для пациентов с ВИЧ, которые принимают в комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, терапевтическую дозу аторвастатина следует ограничить дозой в 20 мг, также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для определения наименьшей необходимой дозы аторвастатина. Для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, лечение аторвастатином следует ограничить дозой до 40 мг, также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для определения наименьшей необходимой дозы аторвастатина (см. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

## Дети

### Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Безопасность и эффективность применения препарата Аторвастерол установленные для детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к диете для снижения общего холестерина, уровня ЛПНП и уровня аполипопротеина В, когда после адекватной попытки диетотерапии отмечаются:

- холестерин ЛПНП  $\geq 190$  мг / дл (4,91 ммоль / л) или
- холестерин ЛПНП  $\geq 160$  мг / дл (4,14 ммоль / л) и
  - в семейном анамнезе имеется семейная гиперхолестеринемия или ранние сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой или второй степени или
  - присутствуют два или более других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению препарата Аторвастерол подтверждено на основе исследований:

- Плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 6 месяцев с участием 187 ребят после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет. Пациенты, получавшие лечения Аторвастерол в дозе 10 мг или 20 мг ежедневно, имели в целом образный профиль нежелательных реакций таковому у пациентов, получавших плацебо. В этом узком контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния препарата на рост или половое созревание мальчиков или на продолжительность менструального цикла у девушек,
- Трехлетнее открытое неконтролируемое исследование с участием 163 детей в возрасте от 10 до 15 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, для которых подбирали дозу для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП  $<130$  мг / дл (3,36 ммоль / л). Безопасность и эффективность применения препарата Аторвастерол при снижении холестерина ЛПНП, как правило, соответствуют показателям, которые наблюдались у взрослых пациентов, несмотря на ограничения плана неконтролируемого исследования.

Необходима консультация девушек после начала менструаций по контрацепции, если это уместно для пациента.

Долгосрочной эффективности терапии препаратом Аторвастерол, начатой в детстве для уменьшения заболеваемости и летальности во взрослом возрасте, не

установлено.

Безопасность и эффективность терапии препаратом Аторвастерол не установлена для детей до 10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

#### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Клиническая эффективность препарата в дозах до 80 мг / сут в течение 1 года была оценена в неконтролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в который были включены 8 детей.

### **Передозировка**

Специфического лечения передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически, при необходимости применять поддерживающие меры. За высокой степени связывания препарата с белками плазмы крови не следует ожидать значительного усиления клиренса аторвастатина с помощью гемодиализа.

### **Побочные реакции**

Наиболее распространенными побочными эффектами у пациентов, получавших лечение аторвастатином, которые приводили к отмене препарата и случались с частотой выше, чем в группе плацебо, были: миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и печеночных ферментов.

У пациентов, получавших лечение аторвастатином, чаще всего наблюдались такие побочные реакции (независимо от причинной связи): назофарингит, артралгия, диарея, боль в конечностях и инфекция мочевыводящих путей.

К другим нежелательным реакциям, относятся:

*общие нарушения:* недомогание, пирексия;

*со стороны пищеварительной системы:* желудочно-кишечный дискомфорт, отрыжка, метеоризм, гепатит, холестаза, диспепсия

*Со стороны костно-мышечной системы:* мышечно-скелетные боли, повышенная утомляемость мышц, боль в шее, опухание суставов, разрыв мышц, тендинопатия (иногда затруднена разрывом сухожилия), мышечные спазмы, волчаночноподобный синдром

*со стороны метаболизма и питания:* повышение трансаминаз, отклонения от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение активности КФК, гипергликемия;

*со стороны нервной системы:* кошмарные сновидения, бессонница

*со стороны дыхательной системы:* носовое кровотечение;

*со стороны кожи и ее придатков:* крапивница

*со стороны органов зрения:* нечеткость зрения, нарушение зрения;

*со стороны органов слуха и равновесия:* шум в ушах

*со стороны мочеполовой системы:* лейкоцитурия;

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* гинекомастия.

Частоту возникновения побочных реакций определяли следующим образом: часто ( $> 1/100$ ,  $<1/10$ ); редкие ( $> 1/1000$ ,  $<1/100$ ) редкие ( $> 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редкие ( $<1/10000$ ).

*Со стороны нервной системы:* часто: головная боль редкие: головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия, редки: периферические нейропатии.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто: запор нечасто панкреатит, рвота.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто: боль в суставах, боль в спине редки: миопатия, миозит, рабдомиолиз.

*Общие нарушения:* нечасто астения, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость.

*Нарушение метаболизма и питания:* нечасто гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

*Со стороны печени и желчного пузыря:* чрезвычайно редки: печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и соединительной ткани:* кожные высыпания, зуд, алопеция редкие ангионевротический отек, буллезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто: боль в горле и гортани.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* редкие: тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* частые аллергические реакции; чрезвычайно редки: анафилаксия.

*Со стороны органа зрения:* нечасто затуманивание зрения.

*Изменения результатов лабораторных анализов:* частые: отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности КФК крови нечасто положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не нуждались в вмешательствах или лечениях. Клинически значимое повышение активности трансаминаз сыворотки крови (превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза) наблюдали у пациентов, принимавших аторвастатин. Это повышение должно дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов.

У некоторых пациентов, которые принимали аторвастатин, наблюдали повышение активности креатин-киназы сыворотки крови, что более чем в 3 раза превышало верхнюю границу нормы. Это явление наблюдалось также при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. У остальных пациентов, получавших аторвастатин, наблюдались уровни, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз.

Побочные реакции, которые возникли во время клинических исследований: инфекция мочевых путей, сахарный диабет, инсульт.

В исследовании ASCOT пациенты получали лечение аторвастатином в дозе 10 мг ежедневно или плацебо, профиль безопасности и переносимости препарата группы пациентов, получавших аторвастатин, был сопоставим с таковым в группе плацебо.

В исследовании CARDS пациенты получали лечение аторвастатином в дозе 10 мг в сутки или плацебо - не наблюдалось никакой разницы в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами. О случаях рабдомиолиза не сообщали.



В исследовании TNT у пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца, получавших аторвастатин в дозе 10 мг в сутки или аторвастатин в дозе 80 мг в сутки, наблюдались более серьезные нежелательные реакции и случаи отмены препарата из-за побочных реакций в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы препарата. Устойчивые повышение уровня трансаминаз (в 3 раза или более выше верхней границы нормы диапазона, дважды в течение 4-10 дней) наблюдались у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг и 10 мг. Повышение КФК (в 10 раз или более выше верхней границы нормального диапазона) были в целом низкими, но были выше в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы аторвастатина.

В исследовании IDEAL не наблюдалось никакого отличия в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами.

В исследовании SPARCL с участием пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, получавших аторвастатин в дозе 80 мг или плацебо, наблюдалась более высокая частота случаев стойкого повышения уровня печеночных трансаминаз (в 3 раза или более выше верхней границы нормы диапазона дважды за 4-10 дней) в группе пациентов, получавших аторвастатин, по сравнению с группой плацебо. Случаи повышения уровня КФК (в 10 раз выше верхней границы нормы) были редкими, но наблюдались чаще в группе пациентов, получавших аторвастатин, чем в группе плацебо. Сахарный диабет был зарегистрирован как нежелательная реакция у пациентов в группе, получавшей аторвастатин, и у пациентов в группе плацебо (см. Раздел «Особенности применения»).

Ретроспективный анализ показал, что аторвастатин в дозе 80 мг уменьшал частоту ишемического инсульта и повышал частоту случаев геморрагического инсульта по сравнению с плацебо.

Значимых различий между группами лечения по показателям летальности по всем причинам не наблюдалось. Часть пациентов, умерли не из-за сердечно-сосудистую патологию, была численно больше в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, чем в группе плацебо.

#### Опыт пострегистрационных применения препарата

В течение пострегистрационных применение аторвастатина были обнаружены нижеприведенные побочные реакции. Поскольку об этих реакции сообщали на

добровольной основе, а размер популяции пациентов неизвестный, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением препарата.

К нежелательных реакций, связанных с лечением аторвастатином, зарегистрированных после выхода препарата на рынок, независимо от оценки причинно-следственной связи, относятся реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в том числе экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, повышенная утомляемость, разрыв сухожилия, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия, панкреатит и интерстициальная болезнь легких.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии, связанной с применением статинов (см. Раздел «Особенности применения»).

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивные расстройства (например потеря памяти, беспмятство, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов. Нежелательные реакции целом не были серьезными и были обратимыми после прекращения приема статинов, с разным временем до начала проявления симптома (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения симптома (медиана продолжительности составляла 3 недели).

При применении некоторых статинов были описаны такие нежелательные явления: расстройство половой функции; исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно во время длительного лечения.

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщали о таких побочных реакциях:

*Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* аллергические реакции, анафилактический шок (в том числе анафилактический шок).

*Нарушение метаболизма и питания:* увеличение массы тела.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, гипестезия, дисгевзия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* боли в животе.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* шум в ушах.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* крапивница.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, боль в спине, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц.

*Общие нарушения:* боль в груди, периферический отек, недомогание, усталость.

Изменения результатов лабораторных анализов: повышение активности печеночных, повышение активности КФК крови.

#### Дети (в возрасте 10-17 лет)

Во время 26-недельного контролируемого исследования у ребят и у девушек после начала менструаций профиль безопасности и переносимости аторвастатина в дозе 10 мг до 20 мг в сутки был в целом подобным профилю плацебо (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Дети» ).

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

#### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Фармацевтический завод «Польфарма» С.А., Польша.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Пельплиньска 19 83-200, Старогард Гданьски, Польша.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).