

## **Состав**

*действующее вещество:* аторвастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 10 мг или 20 мг, 40 мг, или 80 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция)

*вспомогательные вещества:*

ядро: целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбонат, мальтоза, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

оболочка: гипромеллоза (Е 464), гидроксипропилцеллюлоза, триэтилцитрат (Е 1505), полисорбат 80, титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* 20 мг: белые или почти белые, эллиптические, двояковыпуклые, гладкие таблетки, размером примерно 12,5 мм × 6,6 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, который регулирует 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 способствуют развитию 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.

Аторвастатин снижает уровень холестерина и липопротеинов в плазме путем ингибирования в печени ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина и путем увеличения количества печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП; аторвастатин также уменьшает выработку ЛПНП и количество этих частиц. Аторвастатин снижает уровень холестерина ЛПНП у некоторых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, то есть группы людей, которые редко отвечают на лечение другими гиполипидемическими лекарственными средствами.

Многочисленные клинические исследования показали, что 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 - а по А) 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 ХС-никак 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 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**

### *Абсорбция*

Аторвастатин быстро абсорбируется после перорального приема, максимальные его концентрации в плазме крови достигается в течение 1-2 часов.

Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе аторвастатина.

Биодоступность аторвастатина (исходный препарат) 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 аторвастатина составляет приблизительно 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. Во время исследований *in vitro* ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы орто и парагидроксилированных метаболитами было эквивалентным ингибированию аторвастатина. Примерно 70% циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма аторвастатина цитохрома P450 3A4, 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»).

### *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. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови человека составляет примерно 14 часов, но период наивысшего 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.

### *Популяции больных*

Пациенты пожилого возраста. Концентрации аторвастатина в плазме выше (C<sub>max</sub> - примерно на 40%, AUC - на 30%) 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 группе пациентов детского возраста отсутствуют.

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

*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 проводились, считается, что гемодиализ не повышает значимым образом клиренс аторвастатина, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы крови.

*Печеночная недостаточность.* Концентрации аторвастатина в плазме 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»).

## **Показания**

Предотвращения сердечно-сосудистым заболеваниям

Взрослым пациентам 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, аторвастатин показан для:

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда
- уменьшение риска возникновения инсульта;
- уменьшение риска возникновения необходимости в проведении процедур реваскуляризации и стенокардии.

Пациентам с сахарным диабетом II типа без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, препарат Аторвастатин-Тева показан для:

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

Пациентам с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Аторвастатин-Тева показан для:

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

### *Гиперлипидемия*

- 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 уровня 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.
- Как дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков и девочек (в постменархиальный период) 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 или

б) холестерин ЛПНП  $\geq 160$  мг / дл 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**

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Активное заболевание печени или стойкое повышение активности печеночных трансаминаз неизвестной этиологии, что втрое превышает норму.

Применение противовирусного лекарственного средства глекапревир / пибрентасвир для лечения гепатита С.

Беременность и период кормления грудью.

Противопоказано женщинам репродуктивного возраста, не применяющих контрацептивы.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующей доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СYP3A4 (например кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола) (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

*Мощные ингибиторы СYP3A4.* Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 и является субстратом для печеночных транспортеров, транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3).

Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицирован как субстрат протеина множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1) и протеина резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать абсорбцию в кишечнике и билиарный клиренс аторвастатина.

Одновременное применение препарата аторвастатина-Тева с мощными ингибиторами СYP3A4 или транспортных белков может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. Таблицу 2 и подробную информацию, приведенную ниже) и повышение риска развития миопатии. Этот риск может также повышаться при одновременном применении аторвастатина с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать развитие миопатии, такие как производные фиброевой кислоты и эзетимиб (см. Раздел «Особенности применения»). Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости воздействия на СYP3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СYP3A4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдин, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, Посаконазол, некоторыми противовирусными средствами для лечения гепатита С (например, елбасвир / grazопревир) 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 более низкой начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 2).

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. Таблицу 2). Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследование взаимодействия лекарственных препаратов для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. 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 более низких 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.

Грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют СYP3A4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови, особенно при избыточном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 л в сутки).

*Кларитромицин.* Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина-Тева в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг дважды в сутки) по сравнению с применением только препарата аторвастатина-Тева. Итак, пациентам, которые принимают кларитромицин, следует с осторожностью применять Аторвастатин-Тева 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 аторвастатина-Тева с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С теллапревиром по сравнению с применением только препарата аторвастатина-Тева. Поэтому для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С теллапревир, следует избегать одновременного применения аторвастатина-Тева. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, которые принимают ингибитор протеазы ВИЧ лопинавир + ритонавир, и применять в самой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ

саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, доза аторвастатина-Тева не должна превышать 20 мг, и эти препараты нужно применять с осторожностью (см. Разделы «Особенности применения» и «способ применения и дозы»). Для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, доза аторвастатина-Тева не должна превышать 40 мг, также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга состояния пациентов.

*Итраконазол.* Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина-Тева в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг. Итак, пациентам, принимающим итраконазол, следует соблюдать осторожность, если доза аторвастатина-Тева превышает 20 мг (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина-Тева в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг / кг / сут по сравнению с применением только препарата аторвастатина-Тева. Следует избегать одновременного применения аторвастатина-Тева 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»).

Таблица 1.

Взаимодействия лекарственных средств, связанные с повышенным риском развития миопатии / рабдомиолиза

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

Циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир), ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир)	Избегать применения аторвастатина
Ингибитор протеазы ВИЧ (лопинавир + ритонавир)	Применять с осторожностью и в низкий необходимой дозе
Кларитромицин, итраконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир + ритонавир * дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир)	Превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки
Ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир)  Ингибитор протеазы вируса гепатита С (боцепревир)	Превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки

\* Применять с осторожностью и в низкой необходимой дозе.

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

*Другие фибраты.* Монотерапия фибратами в некоторых случаях была связана с нарушениями со стороны мышц, в том числе с рабдомиолизом. Риск развития этих событий способен повышаться при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Поскольку известно, что риск развития миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, Аторвастатин-Тева следует применять с осторожностью одновременно с другими фибратами (см. Раздел «Особенности применения»). Если невозможно избежать одновременного применения, следует применять самую низкую для достижения терапевтической цели дозу аторвастатина, а для пациентов следует установить надлежащий мониторинг.

*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-Тева (см. Раздел «Особенности применения»).

*Рифампицин или другие индукторы цитохрома P450 3A4.* Одновременное применение препарата с индукторами цитохрома P450 3A4 (например эфавиренз, рифампицин, препараты зверобоя) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Через механизм двойного взаимодействия рифампина (индукция цитохрома P450 3A и ингибирования транспортера захвата OATP1B1 гепатоцитов) рекомендуется одновременное применение аторвастатина-Тева с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение препарата после введения рифампина связано со значительным снижением концентраций аторвастатина в плазме крови. Однако влияние рифампина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и в случае, если невозможно избежать одновременного применения этих лекарственных средств, следует тщательно контролировать их эффективность для пациентов.

*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 магния и алюминия гидроксид, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови на 35%. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина без изменений.

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

*Азитромицин.* Одновременное применение 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) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина (см. Таблицу 2). 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 (см. Таблицу 2).

*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 проводились. 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. Полученные сведения о возникновении рабдомиолиза (включая несколько летальных случаев) у пациентов, которые применяли эту комбинацию. Если терапия фузидиевая кислота в лекарственной форме системного действия является крайне необходимым, лечение аторвастатином необходимо прекратить в течение всего периода лечения фузидиевая кислота. Пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

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

*Пероральные контрацептивы.* Одновременное применение препарата аторвастатина-Тева с оральными контрацептивами повышало значение AUC

норэтистерона и этинилэстрадиола. Это следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, которая принимает Аторвастатин-Тева.

*Варфарин.* Аторвастатин-Тева не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время у пациентов, проходивших длительное лечение варфарином. В клиническом исследовании у пациентов, получавших постоянную терапию варфарином, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки с варфарином привело к небольшому уменьшению ПВ примерно на 1,7 с в течение первых 4 дней приема лекарственного средства это значение вернулось к норме через 15 дней лечения аторвастатином. Хотя сообщали лишь об очень редкие случаи возникновения клинически значимых антикоагулянтов взаимодействий, перед началом терапии аторвастатином у пациентов, применяющих непрямых антикоагулянтов, и довольно часто в начале терапии нужно определить протромбиновое время во избежание значимых изменений протромбинового времени. Документально подтверждено, что после стабилизации протромбиновое время можно контролировать с интервалами, как обычно рекомендуют для пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового. Если доза аторвастатина изменяется или прекращается применение, эту процедуру следует повторить. Терапия аторвастатином не связана с кровотечением или с изменениями ПВ у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

*Колхицин.* При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщалось 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 эстрогензамисной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

Таблица 2.

Влияние одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемые препараты и режим дозирования	Аторвастатин
--	--------------

Доза (мг)	Изменение AUC &	Клинические рекомендации #	
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	8,3	Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. «Противопоказания»).
# Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 8 дней (с 14 по 21 день)	40 мг в первый день, 10 мг в двадцатый день	9,4 раза	В случаях, когда одновременное применение с аторвастатином необходимо, применяют не более 10 мг аторвастатина в сутки.
# Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, разовая доза	7,9 раза	
# Циклоспорин 5,2 мг / кг / сут, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	8,7 раза	
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	20 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	5,9 раза	В случаях, когда необходимо одновременное применение с аторвастатином, рекомендуется снижение поддерживающих доз аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 20 мг, рекомендуется клинический мониторинг состояния этих пациентов.

# Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	4,4 раза	
#, ‡ Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки / ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,9 раза	В случаях, когда необходимо одновременное применение с аторвастатином, рекомендуется снижение поддерживающих доз аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 40 мг, рекомендуется клинический мониторинг состояния этих пациентов.
# Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,4 раза	
# Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг, разовая доза	3,3 раза	
# Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,5 раза	
# Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,3 раза	
Елбасвир 50 мг 1 раз в сутки / grazопревир 200 мг 1 раз в сутки, 13 дней	10 мг, разовая доза	1,95	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг во время сопутствующего применения с лекарственными средствами, содержащими елбасвир / grazопревир.
# Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	1,74 раза	Отсутствуют специфические рекомендации.

# Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки *	40 мг, разовая доза	37%	Не рекомендуется одновременное употребление больших количеств грейпфрутового сока и применение аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг, разовая доза	51%	После начала приема или дальнейшей корректировки дозы дилтиазема рекомендован соответствующий клинический мониторинг этих пациентов.
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг, разовая доза	33%	Рекомендуется снижение максимальной дозы и клинический мониторинг таких пациентов.
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг, разовая доза	18%	Отсутствуют специфические рекомендации.
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель	↓ Меньше 1%	Отсутствуют специфические рекомендации.
Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 2-4 недели	40 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель	0,74 **	Отсутствуют специфические рекомендации.
Антацидное суспензия гидроксидов магния и алюминия 30 мл 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель	↓ 35%	Отсутствуют специфические рекомендации.
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓ 41%	Отсутствуют специфические рекомендации.

# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном введении) †	40 мг, разовая доза	30%	Если сопутствующего применения нельзя избежать, рекомендуется одновременное одновременное применение
# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (в отдельных дозах) †	40 мг, разовая доза	↓ 80%	аторвастатина с рифампином в условиях клинического мониторинга
# Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	40 мг, разовая доза	35%	Рекомендуется снижение начальной дозы и клинический мониторинг таких пациентов.
# Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг, разовая доза	3%	Рекомендуется снижение начальной дозы и клинический мониторинг таких пациентов.
# Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг, разовая доза	2,3 раза	Рекомендуется снижение начальной дозы и клинический мониторинг таких пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг во время сопутствующего применения с боцепреви́р.

& Данные, указанные как изменение в x раз, представляют собой простое соотношение между случаями одновременного применения препаратов и применение только аторвастатина (т.е. 1-кратный = без изменения). Данные, указанные в% изменения, представляют собой процентную разницу

относительно показателей при применении аторвастатина отдельно (то есть 0% = без изменения).

# О клиническую значимость см. в разделах «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

\* Сообщалось о больших повышение AUC (до 2,5 раза) и / или C<sub>max</sub> (до 71%) при избыточном потреблении грейпфрутового сока (750 мл - 1,2 литра в сутки или больше).

\*\* Одиночный образец, взятый через 8-16 часов после приема препарата.

† Через механизм двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение аторвастатина после применения рифампина связано со значительным снижением концентраций 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, которое наблюдалось в этом исследовании. Поэтому следует с осторожностью применять препарат в низкой необходимой дозе.

Таблица 3.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Аторвастатин	Одновременно применяемый препарат и режим дозирования		
	Препарат / доза (мг)	изменение AUC	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Феназон * 600 мг однократно	3%	Отсутствуют специфические рекомендации.

80 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней	# Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	15%	Пациенты, которые принимают дигоксин, следует установить тщательный мониторинг.
40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца - норэтистерон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	28% 19%	Отсутствуют специфические рекомендации.
10 мг, разовая доза	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	без изменения	Отсутствуют специфические рекомендации.
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	↓ 27%	Отсутствуют специфические рекомендации.
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	без изменения	Отсутствуют специфические рекомендации.

\* При одновременном приеме многократных доз аторвастатина и феназона продемонстрировано незначительное влияние или его отсутствие на клиренс феназона.

# О клиническую значимость см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

## **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 может быть фактором риска развития рабдомиолиза. Состояние таких пациентов требует более тщательного мониторинга для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

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

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

Возможность развития миопатии следует рассматривать в любого пациента с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и / или значительным повышением КФК. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неизвестной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры или если симптомы 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 циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, ингибитора протеазы вируса гепатита С теллапревиру, комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ, в том числе комбинации саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, типранавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавиру и комбинации фосампренавир + ритонавир, а также ниацина или антимикотиков группы азолов. Врачи, которые рассматривают возможность комбинированной терапии аторвастатином и производными фиброевой кислоты, эритромицин, кларитромицин, комбинациями саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавиру, комбинацией фосампренавир + ритонавир, антимикотиками группы азолов или липидомодификациями дозами ниацина, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно мониторить состояние 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 повышения 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 электролитные нарушения, а также неконтролируемые судороги).

#### *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 КФК при:

- нарушении функции почек;

- гипофункции щитовидной железы;
- наследственных расстройств со стороны мышечной системы в семейном или личном анамнезе
- перенесенных в прошлом случаях токсического воздействия статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и / или употреблении большого количества алкоголя.

Для пациентов пожилого возраста (старше 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 в особых популяциях пациентов, в том числе у пациентов 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 КФК значительно повышен (превышает ВМН 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 КФК, поскольку это может осложнить интерпретацию результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение уровня КФК (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, судом или слабости, особенно когда они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

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

Целесообразность прекращения лечения следует также рассмотреть, если повышение уровня КФК 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 КФК можно рассмотреть возможность возобновления лечения аторвастатином или начала лечения альтернативными статинами при условии применения минимальной возможной дозы и тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КФК (превышение верхней границы нормы более чем в 10 раз) или в случае установления диагноза рабдомиолиза (или подозрения 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 могут выступать мощные ингибиторы СYP3A4 или транспортных белков циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, Посаконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир / ритонавир . При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, противовирусными средствами для лечения вирусного гепатита С (боцепревил, телапревил, елбасвир / grazопревил), эритромицин, ниацин и эзетимиба 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.

Не рекомендуется одновременно применять аторвастатин и фузидиевая кислота в лекарственной форме системного действия и в течение 7 дней после прекращения терапии фузидиевая кислота. Пациентам, у которых есть необходимость в применении фузидиевая кислота в лекарственной форме системного действия, рекомендуется прекращать терапию статинами на весь период лечения. Сообщалось о рабдомиолиз, в том числе с летальным исходом, у

пациентов, которые одновременно получали фузидиевая кислота и статины. Пациентам следует немедленно обратиться к врачу при появлении таких симптомов как мышечная слабость, боль и чувствительность.

Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиевая кислота.

В отдельных случаях, когда есть необходимость длительного применения фузидиевая кислота в лекарственной форме системного действия, например для лечения тяжелых инфекций, возможность одновременного приема аторвастатина и фузидиевая кислота следует рассматривать индивидуально для каждого пациента, и такое лечение требует тщательного медицинского наблюдения.

### *Нарушение функции печени*

Было показано, что терапия статинами, как и некоторыми другими гиполипидемическими терапевтическими средствами, связанная с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени.

Перед тем как начинать терапию аторвастатином, рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и проводить исследования повторно в случае клинической необходимости.

Если возникают какие-либо симптомы повреждения печени, следует определить состояние ее функции. Пациенты, у которых наблюдается повышение уровня трансаминаз, должны находиться под наблюдением врача до нормализации показателей. В случае роста уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН, рекомендуется снижение дозы или прекращения приема аторвастатина.

Поступали 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 и / или гипербилирубинемией или желтухой при применении аторвастатина следует немедленно прекратить. Если не определено альтернативной этиологии, не следует повторно начинать лечение аторвастатином.

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» и «Фармакодинамика»).

## *Эндокринная функция*

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

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию надпочечниковых и / или гонадных стероидов. Клинические исследования показали, что аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы крови и не повреждает резерв надпочечников. Влияние статинов на оплодотворяющей способности 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 предменопаузальный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении группы статинов с лекарственными препаратами, которые могут снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

## *Пациенты, которые недавно перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку*

В ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС), недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) наблюдалась повышенная частота возникновения геморрагического инсульта при начальном приеме аторвастатина 80 мг по сравнению с плацебо. В частности было замечено особенно повышенный риск у пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарной инфаркт на момент их включения в исследование. Для таких пациентов баланс польза / риск применения аторвастатина 80 мг смутное, и перед началом лечения следует тщательно оценить потенциальный риск возникновения геморрагического инсульта.

## *Интерстициальная болезнь легких*

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

## *Сахарный диабет*

Существуют доказательства того, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут привести к гипергликемии, что потребует лечения.

Однако этот риск не должно быть причиной для прекращения лечения статинами, поскольку уменьшение сосудистого риска при применении статинов преобладает такой риск. Пациенты из группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль / л, ИМТ (индекс массы тела) > 30 кг / м<sup>2</sup>, повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия) требуют как клинического, так и биохимического мониторинга.

#### *Ограничение применения*

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

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

Аторвастатин влияет незначительно на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

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

##### *Женщины репродуктивного возраста*

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения (см. Раздел «Противопоказания»).

##### *Беременность*

Аторвастатин противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть. Безопасность применения аторвастатина беременным женщинам не установлена. Статины могут наносить вред плоду при применении у беременных женщин. Исследования на животных показало наличие эмбриотоксичности. Аторвастатин можно применять у женщин репродуктивного возраста, только если вероятность беременности очень низкая и они были проинформированы о факторах риска. Если женщина забеременела в период лечения аторвастатином, следует немедленно прекратить прием препарата и повторно проконсультировать пациентку относительно факторов риска для плода и отсутствия известной клинической пользы от продолжения приема препарата в период беременности.

При нормальном протекании беременности уровне сывороточного холестерина и триглицеридов повышаются. При лечении аторвастатином у беременной женщины могут уменьшиться фетальные уровне мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Прием гиполипидемических лекарственных средств в период беременности не будет полезного эффекта, поскольку холестерин и его производные необходимы для нормального развития плода. Атеросклероз - это хронический процесс, а следовательно, перерыв в приеме гиполипидемических препаратов в период беременности не должна иметь значительного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии. Поэтому аторвастатин не следует применять беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность или подозревают беременность. Лечение аторвастатином следует приостановить на период беременности или до времени, пока не будет исключена беременность (см. Раздел «Противопоказания»).

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения аторвастатина в период беременности не проводилось. Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях в результате внутриутробного воздействия статинов.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, проникает аторвастатин в грудное молоко, однако известно, что небольшое количество другого лекарственного препарата этого класса проникает в грудное молоко. Поскольку статины способны вызвать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, которые нуждаются в лечении аторвастатином, не следует кормить грудью своих младенцев (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Фертильность*

В исследованиях на животных не было выявлено влияния аторвастатина на фертильность у самцов или самок.

#### **Способ применения и дозы**

Аторвастатин предназначен для перорального применения. Дозу принимают полностью 1 раз в сутки ежедневно, в любое время суток, независимо от приема пищи.

Перед применением аторвастатина пациент должен начать стандартную диету для снижения холестерина и соблюдать ее в дальнейшем при лечении аторвастатином.

Дозу подбирают индивидуально в соответствии с исходного уровня ХС ЛПНП, цели терапии и ответа пациента. Максимальная доза составляет 80 мг 1 раз в сутки.

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%), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозирования диапазон аторвастатина находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать в виде однократной дозы в любые часы и независимо от приема пищи. Начальное и поддерживающие дозы аторвастатина следует подбирать индивидуально в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и / или 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 (в возрасте 10-17 лет)*

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

*Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Доза аторвастатина у 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 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, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол или определенные ингибиторы протеаз

Следует избегать лечения аторвастатином пациентов, принимающих циклоспорин или 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 комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампrenaвир или комбинацию фосампrenaвир + ритонавир, терапевтическую дозу аторвастатина следует ограничить дозой в 20 мг, а также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для обеспечения применения низкой необходимой дозы аторвастатина. У пациентов, принимающих противовирусное средство для лечения гепатита С елбасвир / grazопревир доза аторвастатина не должна превышать 20 мг / сут. У пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, лечение аторвастатином следует ограничить дозой до 40 мг, а также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения низкой необходимой дозы аторвастатина (см. Раздел «Особенности применения» и « взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

#### *Пациенты 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»).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Аторвастатин следует с осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью. Аторвастатин противопоказан пациентам с активным заболеванием печени.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Разницы в безопасности и эффективности у пациентов старше 70 лет при применении в рекомендованных дозах по сравнению с общей популяцией нет.

#### **Дети**

Назначение лекарственного средства детям должен осуществлять только специалист. Существуют данные о безопасности и эффективности препарата для пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в мальчиков-подростков и девушек после начала менструаций. Пациенты, получавшие лечения, имели профиль нежелательных реакций целом подобен таковому у пациентов, получавших плацебо. Инфекционные заболевания были теми нежелательными явлениями, которые чаще всего наблюдались в обеих группах независимо от оценки причинно-следственной связи. Рекомендованная начальная доза в этой группе составляет 10 мг аторвастатина в сутки. В этой группе пациентов не исследовались дозы выше 20 мг. В этом исследовании не было выявлено значимого влияния препарата на рост или половое созревание мальчиков или на продолжительность менструального цикла у девушек (см. Разделы «Побочные реакции», «Способ применения и дозы»). Девочек-подростков следует проконсультировать по приемлемых методов контрацепции в течение периода лечения (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Исследований применения препарата аторвастатина-Тева у пациентов в возрасте до 10 лет не проводилось.

Клиническая эффективность препарата в дозах до 80 мг / сут в течение 1 года была оценена в исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в который были включены 8 пациентов детского возраста (см. Раздел «Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия»).

### **Передозировка**

Специфического лечения при передозировке аторвастатина нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически, и при необходимости применять поддерживающие меры. Необходимо провести анализ функции печени и контролировать уровень КФК в плазме крови. -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.

К нежелательных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических и постмаркетинговых исследований, относятся:

*общие нарушения:* недомогание, пирексия, астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость;

*со стороны пищеварительного тракта:* желудочно-кишечный дискомфорт, боль в животе, отрыжка, метеоризм, запор, диарея, панкреатит, тошнота, рвота, диспепсия

*со стороны печени и желчного пузыря:* гепатит, холестаз, печеночная недостаточность

*Со стороны костно-мышечной системы:* мышечно-скелетные боли, боли в конечностях, спазмы мышц, повышенная утомляемость мышц, боль в шее и спине, миопатия, миозит, рабдомиолиз, боль в суставах, отек суставов, тендинопатия (иногда затруднена разрывом сухожилия), разрыв мышц, волчаночноподобный синдром, иммуно-опосредованная некротическая миопатия;

*со стороны метаболизма и питания:* гипергликемия, гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия;

изменения результатов лабораторных анализов: повышение уровня трансаминаз, отклонения от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение активности КФК.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение активности трансаминаз плазмы крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не нуждались вмешательства или прерывания лечения. Клинически значимое повышение активности трансаминаз плазмы крови (превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза) наблюдали в 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Это повышение должно дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов.

Повышение уровня КФК в плазме крови более чем в 3 раза от верхней границы нормы было обнаружено в 2,5% пациентов группы аторвастатина, как и другие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в клинических исследованиях. Уровне, превышающих ВГН в 10 раз наблюдались в 0,4% пациентов группы аторвастатина.

Имеются сообщения о следующих нежелательные реакции при применении некоторых статинов:

- депрессия
- исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно в случае долгосрочной терапии.

*Сахарный диабет:* частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (глюкоза крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль / л, ИМТ  $> 30$  кг / м<sup>2</sup>, повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия, периферическая нейропатия, кошмарные сновидения, бессонница

*со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение, боль в горле и гортани, назофарингит;

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* крапивница, кожные высыпания, зуд, алоpecia ангионевротический отек, буллезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

*Со стороны органа зрения:* нечеткость зрения, нарушение зрения; затуманивание зрения;

*Со стороны органа слуха и равновесия:* шум в ушах, звон в ушах, потеря слуха

*со стороны мочеполовой системы:* лейкоцитурия;

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* гинекомастия

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения

*со стороны иммунной системы:* аллергические реакции анафилаксия (в том числе анафилактический шок).

Опыт пострегистрационных применения препарата.

В течение пострегистрационных применение аторвастатина были обнаружены нижеприведенные побочные реакции. Поскольку об этих реакции сообщается на добровольной основе, и они возникают в популяции неизвестного размера, 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: анафилаксия, ангионевротический

отек, буллезная сыпь (в том числе экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, миозит, повышенная утомляемость, разрыв сухожилия, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия и панкреатит.

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

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных расстройствах (например амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов. Эти расстройства вообще не относились к категории серьезных нежелательных реакций 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.

#### *Дети (в возрасте 10-17 лет)*

Во время 26-недельного контролируемого исследования у ребят и у девушек после начала менструаций (n = 140, 31% женского пола; 92% представителей европеоидной расы, 1,6% представителей негроидной расы, 1,6% представителей монголоидной расы и 4,8 % представителей других этнических групп) 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.

#### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 ° С.

#### **Упаковка**

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистера в коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Тева Фарма С.Л.У.

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

Полигон Индастриал Мальпика с / С № 4, 50016, Сарагоса, Испания.

**Источник инструкции**

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