

## **Состав**

*действующее вещество:* atorvastatin;

1 таблетка содержит: аторвастатина кальция, в пересчете на аторвастатин 20 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция карбонат с повидоном, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, натрия лаурилсульфат, кросповидон, магния стеарат, опадрай II 85F белый.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Лекарственные средства, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А05.

## **Фармакодинамика**

Аторвастатин представляет собой синтетическое гиполипидемическое лекарственное средство. Аторвастатин является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента 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 превращения 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), ЛППЩ (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 из ЛПОНП и катаболизируются

путем взаимодействия с високоафинными 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 для развития сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как повышенные уровни холестерина ЛПВП связаны со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Имеются данные, 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 - апо А) связаны с развитием атеросклероза. Известно, что сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность изменяются прямо пропорционально уровню общего холестерина и холестерина ЛПНП и обратно пропорционально уровню холестерина ЛПВП.

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

Подобно ЛПНП липопротеины, обогащенные холестерином и триглицеридами, в том числе ЛПОНП, ЛППЩ и остатки, также могут способствовать развитию атеросклероза. Повышенные уровни триглицеридов в плазме крови часто оказываются в триаде с низкими уровнями ХС-ЛПВП и маленькими частицами ЛПНП, а также в сочетании с нелипидными метаболическими факторами риска

развития ишемической болезни сердца. Последовательно доказано, что общий уровень триглицеридов плазмы как таковой является независимым фактором риска для развития ишемической болезни сердца не было. Кроме того, не было установлено независимого влияния повышения уровня ЛПВП или снижение уровня триглицеридов на риск коронарной и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Аторвастатин, как и некоторые его метаболиты являются фармакологически активными в организме человека. Основным местом действия аторвастатина является печень, которая играет главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза лекарственного средства, в отличие от системной концентрации лекарственного средства, лучше коррелирует с уменьшением уровня холестерина ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы лекарственного средства следует осуществлять в зависимости от терапевтического ответа.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Аторвастатин быстро абсорбируется после перорального приема и максимальные его концентрации в плазме крови достигаются в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе аторвастатина. Абсолютная биодоступность аторвастатина (выходной лекарственного средства) составляет примерно 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет приблизительно 30 %. Низкую системную доступность лекарственного средства связывают с передсистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или передсистемной биотрансформацией в печени. Хотя пища снижает скорость и степень абсорбции лекарственного средства примерно на 25 % и 9 % соответственно, исходя из показателей  $C_{max}$  и AUC, снижение уровня холестерина ЛПНП сходно независимо от того, принимается лекарственное средство с едой или отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови была ниже (примерно на 30 % для  $C_{max}$  и AUC), чем при утреннем приеме. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП является одинаковым независимо от времени приема лекарственного средства.

### *Распределение*

Средний объем распределения лекарственного средства аторвастатин составляет примерно 381 литр. Более 98 % лекарственного средства связывается с белками плазмы крови. Концентрационное соотношение кровь/плазма, что составляет примерно 0,25, указывает на плохое проникновение лекарственного средства в

эритроциты. На основании наблюдений у крыс считается, что аторвастатин способен проникать в грудное молоко.

### *Метаболизм*

Аторвастатин интенсивно метаболизируется до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. При исследованиях *in vitro* ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентное ингибированию аторвастатином. Примерно 70 % циркулирующей ингибиторной активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма аторвастатина цитохромом P450 3A4, что согласуется с повышенными концентрациями лекарственного средства в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого изофермента.

### *Экскреция*

Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма, однако это лекарственное средство, по-видимому, не подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения лекарственного средства из плазмы крови человека составляет примерно 14 часов, но период полувыведения ингибиторной активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 часов благодаря активным метаболитам. После перорального приема лекарственного средства с мочой выделяется менее 2 % дозы.

### *Популяции больных*

Пациенты пожилого возраста. Концентрации аторвастатина в плазме 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 лекарственного средства у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми людьми.

Дети. Фармакокинетические данные для группы пациентов детского возраста отсутствуют.

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

Нарушение функции почек. Заболевания почек не оказывают влияния на концентрации аторвастатина в плазме крови или снижение ХС-ЛПНП, а, следовательно, коррекции дозы лекарственного средства для пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

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 лекарственное средство интенсивно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность. Концентрации аторвастатина в плазме крови заметно повышены у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Значения показателей  $C_{max}$  и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлда-Пью. У пациентов с заболеванием печени класса В по шкале Чайлда-Пью значения показателей  $C_{max}$  и AUC повышаются примерно 16-кратно и 11-кратно соответственно.

Таблица 1.

Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемые лекарственные средства и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC&	Изменение $C_{max}$ &
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 28 дней	8,7 раза	10,7 раза
#Типранавир 500 мг дважды в сутки/ритонавир 200 мг дважды в сутки, 7 дней	10 мг РД	9,4 раза	8,6 раза

#Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг РД	7,88 раза	10,6 раза
#, ‡Саквинавир 400 мг дважды в сутки/ритонавир 400 мг дважды в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	3,9 раза	4,3 раза
#Кларитромицин 500 мг дважды в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки на протяжении 8 дней	4,4 раза	5,4 раза
#Дарунавир 300 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	3,4 раза	2,25 раза
#Итраконазол 200 мг 1 р/сутки, 4 дня	40 мг РД	3,3 раза	20 %
#Фосампренавир 700 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	2,53 раза	2,84 раза
#Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	2,3 раза	4,04 раза
#Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 28 дней	74 %	2,2 раза
#Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг 1 раз в сутки	37 %	16 %
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	51 %	Без изменений
Еритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	33 %	38 %

Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	15 %	↓ 12 %
Циметидин 300 мг 4 раз в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель	↓ Менше чем 1 %	↓ 11 %
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, 28 недель	40 мг 1 раз в сутки на протяжении 28 недель	Не определено	↓ 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 15 дней	↓ 33 %	↓ 34 %
Ефавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг на протяжении 3 дней	↓ 41 %	↓ 1 %
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном введении) †	40 мг 1 раз в сутки	30 %	2,7 раза
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельными дозами) †	40 мг 1 раз в сутки	↓ 80 %	↓ 40 %
#Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	35 %	↓ Менше чем 1 %
#Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	3 %	2 %
#Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	2,30 раза	2,66 раза

& -Данные, указанные как изменение в х раз, представляют собой простое соотношение между случаями одновременного применения лекарственных средств и применение только аторвастатина (то есть 1-кратный = без изменения). Данные, указанные в % изменениях, представляют собой % разницу

в отношении показателей при применении аторвастатина отдельно (то есть, 0 % = без изменения).

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

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

\*\* - Единичный образец, взятый через 8-16 часов после приема дозы лекарственного средства.

† - Благодаря механизму двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение аторвастатина после применения рифампина связано со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

‡ - Доза комбинации лекарственных средств 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 лекарственное средство в наименьшей необходимой дозе.

Таблица 2.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Аторвастатин	Одновременно применяемые лекарственные средства и режим дозирования		
	Лекарственное средство/доза (мг)	Изменение AUC&	Изменение C <sub>max</sub> &

80 мг 1 раз в сутки на протяжении 15 дней	Антипирин, 600 мг 1 раз в сутки	3 %	↓ 11 %
80 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 дней	#Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	15 %	20 %
40 мг 1 в сутки на протяжении 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца - норетистерон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	28 % 19 %	23 % 30 %
10 мг раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки 7 дней	Без изменений	Без изменений
10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	- 27 %	- 18 %
10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	Без изменений	Без изменений

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

## Показания

### Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний

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, аторвастатин показан для:

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

Для 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, табакокурения или артериальная гипертензия, лекарственное средство показано для:

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

Для пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца лекарственное средство показано 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*

- Как дополнение к диете, для снижения повышенных уровней 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 является

недостаточно эффективным.

- Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП), или если такие методы лечения недоступны.
- Как дополнение к диете для снижения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков и девочек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие:

а) холестерин ЛПНП остается 190 мг/дл или

б) холестерин ЛПНП 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**

- Активное заболевание печени, которое может включать стойкое повышение уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии;
- гиперчувствительность к любому из компонентов этого лекарственного средства.

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

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается в случае одновременного применения производных фиброевой кислоты, липидомодификационных доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СYP3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола).

*Мощные ингибиторы СYP 3A4.* Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 3 и подробную информацию, приведенную ниже). Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости влияния на СYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СYP 3A4 (например с

циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазолом и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавиром, атазанавиром, индинавиром, дарунавиром). Если невозможно избежать одновременного применения этих лекарственных средств с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента.

Умеренные ингибиторы СYP 3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флюконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови. Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследования взаимодействия лекарственных средств для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют активность СYP 3A4, а следовательно, одновременное назначение этих лекарственных средств с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов СYP 3A4 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.

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

*Кларитромицин.* Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении лекарственного средства в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг дважды в сутки) по сравнению с применением только аторвастатина. Следовательно, пациентам, которые принимают кларитромицин следует с осторожностью применять аторвастатин в дозе выше 20 мг.

*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 в сравнении с применением только лекарственного средства. Поэтому для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С теллапревир, следует избегать одновременного применения с аторвастатином. Лекарственное

средство следует с осторожностью назначать пациентам, которые принимают ингибиторы протеазы ВИЧ лопинавир + ритонавир, и применять в самой низкой необходимой дозе. Для пациентов, которые принимают ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, доза лекарственного средства не должна превышать 20 мг и применять их с осторожностью. При применении пациентам, которые принимают ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, доза аторвастатина не должна превышать 40 мг, а также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга пациентов.

*Итраконазол.* Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг. Следовательно, у пациентов, принимающих итраконазол, следует быть осторожными, если доза превышает 20 мг аторвастатина.

*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 в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сутки в сравнении с применением только аторвастатина. Следует избегать одновременного применения аторвастатина и циклоспорина.

Медицинские рекомендации по применению лекарственных средств, которые взаимодействуют, суммированы в таблице 3.

Таблица 3.

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

Лекарственные средства, которые 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 наименьшей необходимой дозе
Кларитромицин, итраконазол,  ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир + ритонавир*, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир)	Не превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки

Ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир)	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки
Ингибитор протеазы вируса гепатита С (боцепревир)	

\* – Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе.

*Гемфиброзил.* В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилом следует избегать совместного применения аторвастатина с гемфиброзилом.

*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 использовании с другими фибратами.

*Ниацин.* Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц может увеличиваться при применении лекарственного средства в комбинации с ниацином, а следовательно, при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы аторвастатина.

*Рифампин или другие индукторы цитохрома P450 3A4.* Одновременное применение лекарственного средства с индукторами цитохрома P450 3A4 (например эфавиренз, рифампин) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Благодаря механизму двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение лекарственного средства с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение лекарственного средства после введения рифампина связано со значительным снижением концентрации 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 лекарственного средства, который содержит магний и алюминия гидроксид, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови примерно на 35 %. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не изменяется.

*Колестипол.* Концентрация аторвастатина в плазме крови была ниже (приблизительно на 25 %) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышало эффект, который дает прием каждого из этих лекарственных средств отдельно.

*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) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина. Влияние угнетения накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестен. Если избежать одновременного назначения этих лекарственных средств невозможно, рекомендовано снижение дозы и проведение клинического мониторинга эффективности аторвастатина.

*Эзетимиб.* Применения эзетимиба как монотерапии связывают с развитием негативных 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.

*Фузидовая кислота.* Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидовой кислоты не проводились. После выхода лекарственного средства на рынок, как и в случае с другими статинами, при одновременном приеме аторвастатина и фузидовой кислоты наблюдались явления со стороны мышечной системы (в том числе рабдомиолиз). Механизм этого взаимодействия остается неизвестным. Пациенты требуют пристального наблюдения, потому что может потребоваться временное приостановление лечения аторвастатином.

*Дигоксин.* При одновременном применении многократных доз аторвастатина и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются

приблизительно на 20 %. Следует надлежащим образом контролировать состояние пациентов, которые принимают дигоксин.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение аторвастатина с пероральными контрацептивами повышало значение АУС для норэтистерона и этинилэстрадиола. Эти повышения следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

*Варфарин.* Аторвастатин не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время при применении у пациентов, которые проходили длительное лечение варфарином.

*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.* Известно, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных лекарственных средств и его применение в ходе эстроген-заместительной терапии не сопровождается клинически значимыми побочными эффектами.

Исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось.

## **Особенности применения**

### *Скелетные мышцы*

Известны редкие случаи развития рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении лекарственного средства аторвастатин и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек может быть фактором риска для развития рабдомиолиза. Такие пациенты требуют более тщательного мониторинга для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

Аторвастатин, как и другие лекарственные средства группы статинов иногда вызывает миопатию, которая проявляется болью в мышцах или слабостью мышц в сочетании с повышением показателей креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Одновременное применение высоких доз аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СУР 3А4 (например кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ) повышает риск миопатии/рабдомиолиза.

Также известны редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) – аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия показывает некротизирующую миопатию без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать у любого пациента с диффузными миалгиями, 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 признаки и симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема лекарственного средства аторвастатин. Лечение лекарственным средством следует прекратить в случае повышения уровня КФК, диагностировании или подозрении на миопатию.

Риск миопатии во время лечения лекарственным средством этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, ингибитора протеазы вируса гепатита С телупревира, комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ, в том числе саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, типранавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир и фосампренавир + ритонавир, а также ниацина или антимикотиков группы азолов. Врачи, которые рассматривают возможность комбинированной терапии лекарственным средством аторвастатин и производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, комбинации саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавира, фосампренавир + ритонавир, антимикотиков группы азолов или липидомодифицирующих доз ниацина, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно мониторить состояние пациентов относительно любых признаков или симптомов боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в течение начальных месяцев терапии и в течение любого из периодов титрования дозы в направлении увеличения любого из лекарственных средств. Следует рассмотреть возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме с вышеуказанными лекарственными средствами (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.

Терапию лекарственным средством аторвастатин следует временно или полностью прекратить у любого пациента с острым, серьезным состоянием, что указывает на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например тяжелая острая инфекция, гипотензия, хирургическая операция, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные 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. При приеме аторвастатина иногда наблюдается устойчивое повышение (более чем в 3 раза выше верхней границы нормального диапазона, которое возникло 2 раза или более) уровней сывороточных трансаминаз.

Известно о развитии желтухи при приеме аторвастатина, повышение показателей функциональных проб печени (ФПП), которые не связаны с желтухой или другими клиническими признаками и симптомами. После уменьшения дозы, перерыва в применении лекарственного средства или прекращении его применения уровни трансаминаз возвращаются к уровням до лечения или примерно к этим уровням без остаточных явлений.

Перед тем как начинать терапию лекарственным средством аторвастатин, рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Известно о случаях летальной и нелетальной печеночной недостаточности у пациентов, которые принимали лекарственные средства группы статинов, в том числе аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией, или желтухой во время применения лекарственного средства аторвастатин следует немедленно прекратить лечение. Если не определено альтернативной этиологии, не следует начинать лечение лекарственным средством.

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам, которые употребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени. Лекарственное средство противопоказано при активном заболевании печени или стойком повышении уровней печеночных трансаминаз

неизвестной этиологии.

### *Эндокринная функция*

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

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию надпочечных и/или гонадных стероидов. Известно, что аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы и не повреждает резерв надпочечников. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовалось. Неизвестно, каким образом лекарственное средство влияет, и влияет ли вообще на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в передменопаузальный период. Следует быть осторожным при одновременном применении лекарственного средства группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, таких как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

### *Применение у пациентов с недавними случаями инсульта или транзиторной ишемической атаки*

Исследование влияния аторвастатина на предотвращение инсульта путем резкого уменьшения уровней холестерина показали большую частоту случаев геморрагического инсульта у пациентов, которые получали аторвастатин в дозе 80 мг по сравнению с группой плацебо.

Неизвестно каких-либо различий в ответе на лечение пациентами пожилого возраста и более молодыми пациентами. Поскольку старший возраст (более 65 лет) является фактором предрасположенности к миопатии, следует с осторожностью назначать аторвастатин людям пожилого возраста.

### *Печеночная недостаточность*

Лекарственное средство противопоказано пациентам с активным заболеванием печени, включая стойкое повышение уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии.

### *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 КК при:

- нарушении функции почек;

- гипофункции щитовидной железы;
- наследственных расстройств мышечной системы в семейном или личном анамнезе;
- перенесенных в прошлом случаях токсического влияния статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и/или употреблении больших количеств алкоголя.

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

Повышение уровня лекарственного средства в плазме крови, возможно, в частности, в случае взаимодействия и применения особым популяциям пациентов, в том числе у пациентов с наследственными заболеваниями.

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

#### *Измерение уровня креатинкиназы*

Уровень креатинкиназы не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии любых возможных альтернативных причин повышения уровня КК, поскольку это может усложнить расшифровку результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение КК (превышение ВГН 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 болей в мышцах, судорогах или слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

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

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

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

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК (превышение ВГН более чем в 10 раз) или в случае установления диагноза рабдомиолиза (или подозрении на развитие рабдомиолиза).

#### *Одновременное применение с другими лекарственными средствами*

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Примерами таких лекарственных средств могут выступать мощные ингибиторы СYP 3A4 или транспортных белков: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фибровой кислоты, эритромицином, ниацином и эзетимибом также возрастает риск возникновения миопатий. Если возможно, следует применять другие лекарственные средства (которые не взаимодействуют с аторвастатином) вместо вышеуказанных.

Если необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и упомянутыми лекарственными средствами, следует тщательно взвесить пользу и риски от одновременного лечения. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина до минимальной. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов СYP 3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов.

Не рекомендуется одновременно назначать аторвастатин и фузидовую кислоту, поэтому следует рассмотреть возможность временной отмены аторвастатина на период лечения фузидовой кислотой.

#### *Интерстициальная болезнь легких*

Во время лечения некоторыми статинами (особенно во время длительного лечения) были описаны 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.

### *Наполнители*

В состав лекарственного средства входит лактоза. Это лекарственное средство не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением мальабсорбции глюкозы-галактозы. Терапия липидомодификационными лекарственными средствами должна быть одним из составляющих компонентов комплексной терапии для пациентов со значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов через гиперхолестеринемию. Медикаментозная терапия рекомендуется в качестве дополнения 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 лекарственного средства можно начать одновременно с соблюдением диеты.

### *Ограничения применения*

Аторвастатин не исследовали 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**

Осуществляет очень незначительное влияние на скорость реакции во время управления автотранспортом или работе с другими механизмами.

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

#### *Беременность*

Аторвастатин противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть. Статины могут причинять вред плоду при применении у беременных женщин. Аторвастатин можно применять женщинам

репродуктивного возраста, только если очень маловероятно, что такие пациентки забеременеют и они были проинформированы о потенциальных факторах риска. Если женщина забеременела в период лечения лекарственным средством, следует немедленно прекратить прием лекарственного средства и повторно проконсультировать пациентку относительно потенциальных факторов риска для плода и отсутствии известной клинической пользы от продолжения приема лекарственного средства в период беременности.

При нормальном протекании беременности уровни сывороточного холестерина и триглицеридов повышаются. Прием гиполипидемических лекарственных средств в период беременности не будет иметь полезного эффекта, поскольку холестерин и его производные необходимы для нормального развития плода. Атеросклероз – это хронический процесс, а, следовательно, перерыв в приеме гиполипидемических лекарственных средств в период беременности не должна иметь значительного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, проникает ли аторвастатин в грудное молоко, однако известно, что небольшое количество другого лекарственного средства этого класса проникает в грудное молоко. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, которые нуждаются в лечении лекарственным средством, не следует кормить грудью.

#### **Способ применения и дозы**

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

Рекомендуемая 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. Дозовый диапазон лекарственного средства находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Лекарственное средство можно принимать разовой дозой в любое время независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающие дозы аторвастатина следует подбирать индивидуально в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и/или после титрования дозы 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)*

Рекомендуемая начальная доза лекарственного средства составляет 10 мг/сутки; максимальная рекомендованная доза – 20 мг/сутки. Дозы лекарственного средства следует подбирать индивидуально в соответствии с рекомендуемой целью лечения. Коррекцию дозы следует проводить с интервалом в 4 недели или более.

### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Доза аторвастатина у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Аторвастатин следует использовать в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП), или если гиполипидемические методы лечения недоступны.

### *Одновременная гиполипидемическое терапия*

Аторвастатин можно использовать с секвестрантами желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов целом следует использовать 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 влияют ни на концентрацию в плазме крови, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении лекарственного средства; следовательно, коррекции дозы лекарственного средства для пациентов с нарушением функции почек не требуется.

### *Дозирование для пациентов, которые принимают циклоспорин, кларитромицин, итраконазол или определенные ингибиторы протеаз*

Следует избегать лечения лекарственным средством у пациентов, которые принимают циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир), или ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапневир). Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с ВИЧ, которые принимают лопинавир + ритонавир, и применять в самой низкой необходимой дозе. У пациентов, принимающих кларитромицин, итраконазол или у пациентов с ВИЧ, которые принимают в комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампrenaвир или фосампrenaвир + ритонавир, терапевтическую дозу лекарственного средства следует ограничить дозой в 20 мг, а также

рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для применения наименьшей необходимой дозы аторвастатина. У пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, лечение аторвастатином следует ограничить дозу до 40 мг, а также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей необходимой дозы лекарственного средства.

## Дети

Безопасность и эффективность лекарственного средства у пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией изучалось у мальчиков-подростков и девочек после начала менструаций. Пациенты, которые получали лечение аторвастатином в дозе до 20 мг имели в целом сходный профиль нежелательных реакций с пациентами, которые получали плацебо. Инфекционные заболевания были теми нежелательными явлениями, которые чаще всего наблюдались в обеих группах независимо от оценки причинно-следственной связи. Не было выявлено значимого влияния лекарственного средства на рост или половое созревание мальчиков или на продолжительность менструального цикла у девушек. Влияние аторвастатина у пациентов препубертатного возраста или в возрасте до 10 лет не исследовалось.

## Передозировка

Специфического лечения передозировки аторвастатином нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и при необходимости применять поддерживающие мероприятия. Вследствие высокой степени связывания лекарственного средства с белками плазмы не следует ожидать значительного увеличения клиренса лекарственного средства с помощью гемодиализа.

## Побочные реакции

Клинически нежелательные реакции которые возникали у 2 % пациентов и больше, которые получали лечение любой дозой аторвастатина, и с частотой, выше чем плацебо, независимо от причинной связи (% пациентов).

Нежелательная реакция*	Любая доза N=8755	10 мг N=3908	20 мг N=188	40 мг N=604	80 мг N=4055	Плацебо N=7311
------------------------	----------------------	-----------------	----------------	----------------	-----------------	-------------------

Назофарингит	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
Артралгия	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Диарея	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Боль в конечностях	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Инфекция мочевыводящих путей	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
Диспепсия	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
Тошнота	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Мышечно-скелетная боль	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Мышечные спазмы	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
Миалгия	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Безсонница	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Фаринголарингеальная боль	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1
* Нежелательная реакция > 2 % при любой дозе больше чем плацебо						

Другие нежелательные побочные реакции, о которых сообщалось во время исследований:

*общие нарушения:* болезненное состояние, пирексия;

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

*со стороны: костно-мышечной системы:* мышечно-костная боль, увеличенная утомляемость мышц, боль в шее, отек суставов, тендинопатия (иногда осложненная разрывом сухожилий);

*со стороны метаболизма и пищеварения:* повышение трансаминаз, отклонение от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы

в крови, повышение активности креатинфосфокиназы, гипергликемия;

*со стороны нервной системы:* кошмарные сны;

*со стороны дыхательной системы:* носовое кровотечение;

*со стороны кожи и придатков:* кропивница;

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

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

*со стороны мочеполовой системы:* лейкоцитурия;

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

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

*Нарушения функции нервной системы:* часто: головная боль; нечасто: головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; редко: периферические нейропатии.

*Нарушения функции желудочно-кишечного тракта:* часто: запор; нечасто: панкреатит, рвота.

*Нарушения функции костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто: боль в суставах, боль в спине; очень редко: миопатия, миозит, рабдомиолиз.

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

*Нарушения метаболизма и пищеварения:* нечасто: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

*Нарушение функции печени и желчного пузыря:* очень редко: печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и соединительной ткани:* нечасто: кожные высыпания, зуд, алопеция; нечасто: ангионевротический отек, булезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

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

*Нарушения системы крови и лимфатической системы:* редко: тромбоцитопения.

*Нарушения иммунной системы:* часто: аллергические реакции; очень редко: анафилаксия.

*Нарушения органов зрения:* нечасто: помутнение зрения.

*Изменения результатов лабораторных анализов:* часто: отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови; нечасто: позитивный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, которые принимали аторвастатин, наблюдали повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения как правило были слабо выраженными, временными и не требовали вмешательства или лечения. Клинически значимые повышения активности трансаминаз сыворотки крови (превышение верхней границы нормы больше чем в 3 раза) наблюдали у 0,8 % пациентов, которые принимали аторвастатин. Это повышение имело дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов.

У 2,5 % пациентов, которые принимали аторвастатин, наблюдали рост активности креатинкиназы сыворотки крови, которая больше чем в 3 раза превышала верхнюю границу нормы. Это совпадает с наблюдениями при применении других ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы в ходе клинических исследований. У 0,4 % пациентов, которые получали аторвастатин, наблюдались уровни, которые превышали верхнюю границу нормы больше чем в 10 раз.

*Побочные реакции, которые возникли во время исследований:* инфекции мочевыводящих путей, сахарный диабет, инсульт.

Опыт послерегистрационного применения аторвастатина.

На протяжении пострегистрационного применения аторвастатина были выявлены нижеприведенные побочные реакции.

Поскольку об этих реакциях сообщается на добровольном основании от популяции неизвестного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением лекарственного средства.

К нежелательным реакциям, связанным с лечением аторвастатином, независимо от оценки причинно-следственной связи, принадлежат реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, булезные высыпания (в том числе эксудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, миозит, повышенная утомляемость, разрыв сухожлий, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия и панкреатит.

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

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных нарушениях (например потеря памяти, нарушение памяти, нарушение сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные нарушения были зарегистрированы при применении всех статинов. Отчеты в общем не относились к категории серьезных нежелательных реакций, но эти проявления были обратимыми после прекращения приема статинов, с разным временем до начала проявления симптома (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения симптома (медиана длительности составляла 3 недели).

Во время применения некоторых статинов были описаны такие нежелательные реакции: нарушение половой функции; исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно длительного лечения.

Во время постмаркетингового наблюдения сообщалось про нижеприведенные побочные реакции.

*Нарушения системы крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

*Нарушения функции иммунной системы:* аллергические реакции, анафилаксия (в том числе анафилактический шок).

*Нарушения метаболизма и пищеварения:* увеличение массы тела.

*Нарушения функции нервной системы:* головная боль, гипестезия, дисгевзия.

*Нарушения желудочно-кишечного тракта:* боль в животе.

*Нарушение функции органов слуха и лабиринта:* шум в ушах.

*Кожа и подкожная ткань:* кропивница.

*Нарушение функции костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, боль в спине.

*Общие нарушения:* боль в груди, периферический отек, болезненность, утомляемость.

Изменение результатов лабораторных анализов: повышение активности аланин-аминотрансферазы, повышение активности креатинфосфокиназы крови.

#### Дети (в возрасте 10-17 лет)

Во время исследования у мальчиков и девочек (после начала менструаций) профиль безопасности и переносимости атовастатина в дозе от 10 мг до 20 мг в сутки был в общем подобен профилю плацебо (см. разделы «Способ применения и дозы», «Дети»).

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

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

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

#### **Источник инструкции**

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