

## **Состав**

*действующее вещество:* аторвастатин;

1 таблетка содержит аторвастатин кальция в пересчете на аторвастатин 20 мг;

*другие составляющие:* кальция карбонат; целлюлоза микрокристаллическая; лактоза, моногидрат; натрия кроскармеллоза; полисорбат 80; гидроксипропилцеллюлоза; стеарат магния; гидроксипропилметилцеллюлоза; пропиленгликоль; полиэтиленгликоль-6000; тальк; титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белого или почти белого цвета капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с штрихом с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства, монокомпонентные. 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, фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалонат – начальный и лимитирующий этап биосинтеза холестерина.

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.

В экспериментальных моделях животных аторвастатин снижал уровень холестерина и липопротеинов в плазме крови путем ингибирования в печени ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина и путем увеличения количества печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток для усиления поглощения ЛН; аторвастатин также уменьшал производство ЛПНП и количество этих частиц.

Аторвастатин, как и некоторые его метаболиты, является фармакологически активным у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, играющая 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 препарата следует проводить в зависимости от терапевтического ответа (см. «Способ применения и дозы»).

## **Фармакокинетика**

Всасывание. Аторвастатин быстро абсорбируется после приема внутрь, его максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе препарата. Абсолютная биодоступность аторвастатина (исходное лекарственное средство) составляет примерно 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – примерно 30%. Низкую системную доступность препарата связывают с предсистемным клиренсом в слизистой желудочно-кишечного тракта и/или предсистемной биотрансформацией в печени. Хотя пища уменьшает скорость и степень абсорбции лекарственного средства примерно на 25% и 9% соответственно, учитывая показатели  $C_{max}$  и AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), снижение уровня холестерина ЛПНП подобно при приеме препарата как с пищей, так и независимо от употребления пищи. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови была ниже (приблизительно на 30% по показателям  $C_{max}$  и AUC), чем при приеме утром. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП одинаково независимо от времени приема препарата (см. Способ применения и дозы).

Распределение. Средний объем распределения составляет примерно 381 литр. Более 98% аторвастатина 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» и «Особенности применения»).

Метаболизм. Препарат интенсивно метаболизируется к орто- и парагидроксилированным производным и различным продуктам бета-окисления. При исследованиях *in vitro* ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ингибированию препаратом. Приблизительно 70% циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма аторвастатина

цитохромом P450 3A4, что согласуется с повышенной концентрацией препарата в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого изофермента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и другие).

Экскреция. Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма, однако этот препарат, очевидно, не подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения препарата из плазмы крови составляет примерно 14 ч, но период полууменьшения ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 ч из-за влияния активных метаболитов. После перорального приема препарата с мочой выделяется менее 2% дозы.

#### *Особые популяции пациентов*

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

Дети. Воображаемый клиренс при пероральном приеме аторвастатина у детей оказался похожим на клиренс у взрослых при масштабировании аллометрически по массе тела, поскольку масса тела была единственной значительной ковариатой в популяционной фармакокинетической модели аторвастатина с данными, которые включали детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (возрастом от 10 до 17 лет, n = 29), в открытом 8-недельном исследовании.

Пол. Концентрация препарата в плазме крови женщин отличается от таковой у мужчин (приблизительно на 20% выше по показателю C<sub>max</sub> и на 10% ниже по показателю AUC). Однако нет клинически значимого отличия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении препарата у мужчин и женщин.

Нарушение функции почек. Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови или снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), поэтому корректировка дозы препарата для пациентов с нарушениями функции почек не требуется (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Гемодиализ. Несмотря на то, что с участием пациентов с терминальной стадией заболевания почек исследования не проводились, считается, что гемодиализ не повышает клиренс аторвастатина, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность. Концентрация препарата в плазме крови заметно повышена у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> и AUC повышаются примерно в 16 и 11 раз соответственно (см. раздел «Противопоказания»).

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

Воздействие одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

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

#Телапревер 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг однократно	7,88	10,60
#, †Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, 15 дней	#, †Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, 15 дней	3,93	4,31
#Элбасвир 50 мг 1 раз в сутки/ гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, 13 дней	10 мг однократно	1,94	4,34
#Симепревер 150 мг 1 раз в сутки, 10 дней	40 мг однократно	2,12	1,70
#Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	4,54	5,38
#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	3,45	2,25
#Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, 10 дней	3,32	1,20
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, 10 дней	20 мг однократно	3,29	2,17
#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	2,53	2,84
#Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,30	4,04

#Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	1,74	2,22
#грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг 1 раз в сутки	1,37	1,16
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,51	1,00
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	1,33	1,38
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	1,18	0,91
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель	1,00	0,89
Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 24 недели	40 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель	Не применяется	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл 4 раза в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	0,66	0,67
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	1,01
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном применении) †	40 мг 1 раз в сутки	1,12	2,90
#Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельными дозами) †	40 мг 1 раз в сутки	0,20	0,60
#Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,35	1,00

#Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,03	1,02
#Боцепревер 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	2,32	2,66

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

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

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

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

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

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

Воздействие аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

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

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

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

## **Показания**

### *Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых*

Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, препарат показаний для:

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

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

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

Для пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца препарат показан для:

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

### *Гиперлипидемия*

#### *У взрослых пациентов*

В качестве дополнения к диете, чтобы уменьшить повышенный уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной) IIa и IIb по классификации Фредриксона).

Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем 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 эффективно.

Для уменьшения общего холестерина и ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферез ЛПНП) или если такие методы лечения недоступны.

#### *У детей*

Как дополнение к диете для уменьшения уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП и аполипопротеина В у детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты

анализов таковы:

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

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

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

### **Противопоказания**

- Активное заболевание печени, которое может включать стойкое повышение уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии.
- Гиперчувствительность к любому компоненту этого лекарственного средства.
- Период беременности.
- Период кормления грудью.

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

Риск развития миопатии в процессе лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующих доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и вируса гематита С и вируса гепатита С и "Особенности применения").

#### *Мощные ингибиторы СYP 3A4*

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение аторвастатина с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 3 и подробную информацию ниже). Степень взаимодействия и усиление действия зависит от возможности воздействия на СYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения препарата с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазолом, некоторыми противовирусными препаратами для лечения , в том числе ритонавиром, лопинавиром, атазанавиром, индинавиром, дарунавиром). Если невозможно избежать одновременного использования этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей

начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. таблицу 3).

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

#### *Грейпфрутовый сок*

Содержит один или более компонентов, ингибирующих СYP 3A4 и может повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови, особенно при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

#### *Кларитромицина*

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

#### *Комбинация ингибиторов протеаз*

Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы (см. раздел «Фармакологические свойства»). Пациентам, принимающим типранавир + ритонавир или глекапревир + пибрентасвир, следует избегать одновременного применения аторвастатина. Пациентам, принимающим лопинавир + ритонавир или симеверир, препарат следует применять в самой низкой дозе. Для пациентов, принимающих саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир или элбасвир +

гразопревир, доза препарата не должна превышать 20 мг. При применении пациентам, принимающим нелфинавир, доза не должна превышать 40 мг, а также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга пациентов (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

### *Итраконазол*

Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. «Фармакологические свойства»). Следовательно, пациентам, применяющим итраконазол, следует соблюдать осторожность, если доза аторвастатина превышает 20 мг (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

### *Циклоспорин*

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

*Летермовер.* Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовир в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня влияния аторвастатина (соответствие AUC:3,29) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Летермовир является ингибитором эфлюксных транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Доза препарата не должна превышать 20 мг/сут (см. Способ применения и дозы).

Степень опосредованных лекарственных взаимодействий CYP3A и OATP1B1/1B3 на сопутствующие препараты может быть разной при одновременном применении летермовира с циклоспорином. Применение препарата не рекомендуется пациентам, принимающим летермовир одновременно с циклоспорином.

*Глекапревир и пибрентавир, элбасвир и гразопревир.* Сопутствующее применение глекапревира и пибрентавира или элбасвира и гразопревира может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и

повышенному риску миопатии.

При одновременном применении глекапревира и пибрентавира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 8,3 раза частично из-за BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирования, поэтому не рекомендуется одновременное применение аторвастатина пациентам, которые сопутствуют препарату.

При одновременном применении элбасвира и grazопревира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 1,9 раза частично через BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирование, поэтому доза препарата не должна превышать 20 мг в сутки при применении пациентам элбасвир и grazопревир (см. разделы «Фармакокинетика», «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

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

Взаимодействие лекарственных средств, связанных с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза

<b>Взаимодействующие препараты</b>	<b>Медицинские рекомендации по применению</b>
Циклоспорин, типранавир + ритонавир, глекапревир + пибрентасвир, летермовир при одновременном применении с циклоспорином	Избегать применения аторвастатина
Кларитромицин, итраконазол, саквинавир + ритонавир*, даранавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир, элбасвир + grazопревир, летермовир	Не превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки
Нелфинавир	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки
Лопинавир + ритонавир, симепревир, производные фибриновой кислоты, эритромицин, азольные противогрибковые средства, липидомодифицирующие дозы ниацина, колхицин	Применять с осторожностью и в минимальной необходимой дозе

\* применять в наименьшей необходимой дозе.

### *Гемфиброзил*

В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилом следует избегать совместного применения препарата Лимистин с гемфиброзилом (см. раздел «Особенности применения»).

### *Другие фибраты*

Поскольку известно, что риск развития миопатии в процессе лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном применении других фибратов, Лимистин следует с осторожностью применять при совместном применении с другими фибратами (см. «Особенности применения»).

### *Ниацин*

Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц может увеличиваться при применении препарата в комбинации с ниацином, поэтому в таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Лимистин (см. раздел «Особенности применения»).

### *Рифампин или другие индукторы цитохрома P450 3A4*

Одновременное применение препарата с индукторами цитохрома P450 3A4 (например, эфавиренз, рифампин) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Из-за механизма двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение препарата 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 обнаружено.

### *Антациды*

Одновременное пероральное применение аторвастатина и суспензии антацидного препарата, содержащего гидроксид магний и алюминия, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови примерно на 35%. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не изменялось.

### *Колестипол*

Концентрация аторвастатина в плазме крови была ниже (соотношение концентрации аторвастатина 0,74) при одновременном применении аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышало эффект, дающий применение каждого из этих препаратов отдельно.

### *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, летермовир) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина (см. таблицу 1). Влияние угнетения накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведение клинического мониторинга эффективности аторвастатина (см. таблицу 1).

### *Эзетимиб*

Применение эзетимиба как монотерапии связывается 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.

### *Фузидовая кислота*

При одновременном системном применении фузидовой кислоты со статинами может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиза. Механизм этого взаимодействия (является ли он фармакодинамическим или

фармакокинетическим, или обоих видов одновременно) на сегодняшний день неизвестен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших комбинацию этих препаратов.

Если необходимо системное применение фузидовой кислоты, необходимо прекратить применение аторвастатина на весь период применения фузидовой кислоты (см. раздел «Особенности применения»).

### *Дигоксин*

При одновременном применении многократных доз аторвастатина и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются (см. раздел Фармакокинетика). Следует должным образом контролировать состояние пациентов, применяющих дигоксин.

### *Пероральные контрацептивы*

В случае одновременного применения аторвастатина с пероральными контрацептивами наблюдалось повышение AUC для норэтистерона и этинилэстрадиола (см. раздел «Фармакологические свойства»), что следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщин, применяющих аторвастатин.

### *Варфарин*

Аторвастатин не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время у пациентов, проходивших 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*

Клинические исследования показали, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных препаратов и его применение в процессе эстрогенозаместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследований взаимодействия с другими препаратами не проводили.

## **Особенности применения**

### *Скелетные мышцы*

Существуют редкие случаи рабдомиолиза с ОПН вследствие миоглобинурии при применении аторвастатина и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушений функции почек может являться фактором риска для развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в тщательном мониторинге для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

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

Применение аторвастатина может вызвать иммунологически опосредованную некротизирующую миопатию (ИОНМ) – аутоиммунную миопатию, связанную 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 выявляет некротизирующую миопатию без значительного воспаления; При применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать у пациентов 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 признаки и симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения применения аторвастатина. Лечение препаратом следует прекратить при значительном повышении уровня КФК, диагностировании или подозрении на миопатию.

Риск миопатии во время лечения препаратами этого класса повышается при одновременном применении лекарственных средств, указанных в таблице 3. Врачи, рассматривающие возможность комбинированной терапии аторвастатином и любым из этих препаратов, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно мониторить состояние пациентов в отношении любых проявлений боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в течение начальных месяцев терапии и в течение любого периода титрования дозы в направлении увеличения любого из препаратов.

Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном применении с вышеупомянутыми лекарственными средствами (см. 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.

Терапию препаратом следует временно или полностью прекратить любому пациенту с острым серьезным состоянием, указывающим 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 электролитические расстройства, а также неконтролируемые судороги).

### *Нарушение функции печени*

Доказано, что статины, как и некоторые другие гиполипидемические терапевтические средства связаны с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Устойчивое повышение (более чем в 3 раза выше ВМН диапазона, возникшее в 2 раза или больше) уровня сывороточных трансаминаз наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших аторвастатин. Частота случаев этих отклонений от нормы составила 0,2, 0,2, 0,6 и 2,3% для доз препарата 10, 20, 40 и 80 мг соответственно.

Существуют данные, что при применении препарата у одного пациента развилась желтуха. Повышенные показатели функциональных проб печени (ФПП) у других пациентов не были связаны с желтухой или другими клиническими симптомами. После уменьшения дозы, перерыва в применении препарата или прекращения его применения уровень трансаминаз возвращался к уровню перед лечением или приблизительно к этому уровню без негативных последствий. 18 из 30 пациентов с устойчивым повышением функциональных проб печени продолжали лечение аторвастатином в меньших дозах.

Перед началом терапии препаратом рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Поступали редкие пострегистрационные сообщения о случаях летальной и нелетальной печеночной недостаточности у пациентов, применявших препараты группы статинов, включая аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время применения аторвастатина следует немедленно прекратить лечение. Если не определена альтернативная этиология, не следует повторно начинать лечение препаратом.

Лимистин следует с осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Лимистин противопоказан при активном заболевании печени или устойчивом повышении уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. «Противопоказания»).

### *Эндокринная функция*

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

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию надпочечниковых стероидов и/или гонадных стероидов. Клинические исследования показали, что аторвастатин не снижает базовую концентрацию кортизола плазмы крови и не нарушает адреналовый резерв. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовалось у достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом препарат влияет и вообще влияет на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в предменопаузальный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, таких как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

### *Применение пациентам с недавними случаями инсульта или транзиторной ишемической атаки*

При терапии аторвастатином в дозе 80 мг у пациентов без ишемической болезни сердца, которые имели в анамнезе случаи инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение предыдущих 6 месяцев, наблюдалась большая частота геморрагического инсульта по сравнению с группой плацебо. Частота случаев летального геморрагического инсульта была сходной во всех группах лечения. Частота случаев нелетального геморрагического инсульта была значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин по сравнению с группой плацебо. Некоторые начальные характеристики, в том числе наличие случаев геморрагического и лакунарного инсульта при включении в исследование, ассоциировались с более высокой частотой случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших аторвастатин.

Среди пациентов в возрасте 65-75 лет, получавших аторвастатин, не наблюдалось никакого общего отличия по безопасности и эффективности применения препарата между этими пациентами и младшими пациентами, равно как не было зарегистрировано никаких отличий по влиянию препарата

среди пациентов пожилого возраста и младших пациентов, однако нельзя исключать большую чувствительность некоторых старших пациентов. Поскольку пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет) более склонны к миопатии, следует с осторожностью назначать им аторвастатин.

#### *Печеночная недостаточность.*

Лимистин противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая устойчивое повышение уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Противопоказания»).

#### До начала лечения

Лимистин следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень креатинкиназы (КК) при:

- нарушении функции почек;
- гипофункции щитовидной железы;
- наследственных расстройствах мышечной системы в семейном или личном анамнезе;
- перенесенных в прошлом случаях токсического воздействия статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и злоупотреблении алкоголем.

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

Повышение уровня препарата в плазме крови возможно, в случае взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») и применение особым популяциям пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»), в том числе пациентам с наследственными болезнями.

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

#### Измерение уровня КК

Уровень КК не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня КК, поскольку это может осложнить интерпретацию результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение КК (превышение ВМН 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, судороге или слабости, особенно когда они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

При появлении этих симптомов в процессе лечения аторвастатином необходимо определить уровень КК у этого пациента. Если уровень КК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

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

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

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК (превышение ВМН более чем в 10 раз) или установлен диагноз рабдомиолиза (или подозрение 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 препаратов могут выступать мощные ингибиторы СYP3A4 или транспортных белков: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе, ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фибровой кислоты, эритромицином, ниацином и эзетимибом, теллапревиром или с комбинацией теллапревира/ритонавира также возрастает риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие

лекарственные средства (не взаимодействующие с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

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

Аторвастатин нельзя назначать одновременно с фузидовой кислотой, применяемой системно, или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. Пациентам, которым системное применение фузидовой кислоты считается необходимым, лечение статинами следует приостановить на весь период применения фузидовой кислоты. У пациентов, получавших фузидовую кислоту и статины в комбинации, были зарегистрированы случаи рабдомиолиза, в том числе летальные (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью при возникновении любых симптомов слабости, боли или болезненной чувствительности в мышцах.

Терапию статинами можно продлить через 7 дней после получения последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных обстоятельствах, когда требуется долговременное системное применение фузидовой кислоты, например для лечения тяжелых инфекций, необходимо одновременное применение аторвастатина и фузидовой кислоты следует рассматривать только в индивидуальном порядке и осуществлять под тщательным наблюдением врача.

#### Интерстициальная болезнь легких

В процессе лечения некоторыми статинами (особенно в процессе 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 лечение статинами следует прекратить.

#### Наполнители

В состав препарата Лимистин входит лактоза. Этот препарат не следует применять пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Терапия липидомодифицирующими препаратами должна быть одной из составляющих комплексной терапии для пациентов с значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов из-за гиперхолестеринемии. Медикаментозная терапия рекомендуется как дополнение к диете, когда результата от соблюдения диеты, ограничивающей потребление насыщенных жиров и холестерина, а также от других немедикаментозных мер было недостаточно. Пациентам с ишемической болезнью сердца или с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца применение препарата Лимистин можно начать одновременно с соблюдением диеты.

#### *Ограничение применения*

Аторвастатин не исследовали при условии, что основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов было повышение уровня хиломикрон (типы I и V по классификации Фредриксона).

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

Препарат оказывает очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

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

##### *Беременность*

##### *Оценка рисков*

Препарат противопоказан беременным женщинам, поскольку не установлена безопасность его применения беременным и отсутствует явная польза приема липидснижающих препаратов в период беременности. Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, возможно, синтез других биологически активных веществ, производных холестерина, аторвастатин может вредно влиять на плод. Прием препарата следует прекратить, как только установлена беременность (см. «Противопоказания»).

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

### *Контрацепция*

Аторвастатин может причинять вред плоду при применении беременной женщиной. Женщины репродуктивного возраста должны быть уведомлены о необходимости эффективной контрацепции во время лечения этим препаратом.

### *Клинические данные*

Ограниченные опубликованные данные обсервационных исследований, метаанализов и клинических случаев применения аторвастатина кальция не показали повышенного риска возникновения серьезных врожденных мальформаций или выкидышей.

Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Проспективное наблюдение примерно 100 случаев беременности у женщин, лечившихся симвастатином или ловастатином, показало, что частота случаев врожденных аномалий плода, выкидышей и внутриутробных смертей/мертворождений не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Количество случаев достаточно, чтобы исключить  $\geq 3$ -4-кратное повышение врожденных аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. У 89% беременных, за которыми вели проспективное наблюдение, лечение препаратом начиналось до беременности и прекращалось во время I триместра после обнаружения беременности.

### *Период кормления грудью*

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Отсутствует информация о влиянии препарата на кормящего грудью ребенка или на лактацию. Неизвестно, проникает ли аторвастатин в грудное молоко, однако было показано, что другое лекарственное средство этого класса попадает в грудное молоко; аторвастатин присутствует в молоке крыс. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у грудных детей, женщинам, требующим лечения препаратом, не следует кормить грудью (см. раздел «Противопоказания»).

## **Способ применения и дозы**

### *Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия*

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, требующих значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более 45%), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозовый диапазон препарата находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любое время и независимо от еды. Начальная и поддерживающая дозы препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и/или после титрования дозы препарата следует проанализировать уровень липидов в течение от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

#### *Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (возраст от 10 до 17 лет)*

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг/сут, обычный диапазон доз составляет от 10 до 20 мг перорально 1 раз в сутки. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью лечения. Корректировку дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше.

#### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

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

#### *Одновременная гиполипидемическая терапия*

Лимистин можно использовать с секвестрантами желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует назначать с осторожностью (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

#### *Дозировка для пациентов с нарушениями функции почек*

Заболевание почек не влияет ни на концентрацию препарата в плазме крови, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении препарата, поэтому корректировка дозы препарата для пациентов с нарушениями функции почек не требуется (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»).

*Дозировка для пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол, летермовир или определенные ингибиторы протеаз.*

Следует избегать применения препарата пациентам, принимающим циклоспорин или ингибитор протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир, или ингибитор протеазы вируса гепатита С глекапревир + пибрентасвир, или летермовир при одновременном применении с циклоспорином. Пациентам с ВИЧ, принимающим лопинавир + ритонавир, аторвастатин следует применять в самой низкой дозе. Пациентам, принимающим кларитромицин, итраконазол, элбасвир + grazопревир, или пациентам с ВИЧ, принимающим комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир или летермовир, терапевтическую дозу препарата для обеспечения наименьшей необходимой дозы аторвастатина. Пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир, лечение аторвастатином следует ограничить дозой до 40 мг. При сопутствующем назначении аторвастатина с другими ингибиторами протеаз рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения наименьшей необходимой дозы препарата (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

## **Дети**

### *Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия*

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

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

Показания к применению аторвастатина подтверждены на основе исследований:

Плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 6 месяцев с участием 187 ребят после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет. Пациенты, получавшие лечение аторвастатином в дозе 10 мг или 20 мг ежедневно, имели в общем подобный профиль нежелательных реакций к такому у пациентов, получавших плацебо. В этом узком контролируемом исследовании

не было выявлено значимого влияния аторвастатина на рост или половое созревание парней или на продолжительность менструального цикла у девочек.

Трехлетнее открытое неконтролируемое исследование с участием 163 детей в возрасте от 10 до 15 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, для которых подбирали дозу для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП < 130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безопасность и эффективность применения аторвастатина при снижении холестерина ЛПНП обычно соответствуют показателям, которые наблюдались у взрослых пациентов, несмотря на ограничение плана неконтролируемого исследования.

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

Долгосрочная эффективность терапии аторвастатином, начатой в детстве для уменьшения заболеваемости и летальности во взрослом возрасте, не установлена.

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

#### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Клиническая эффективность аторвастатина в дозах до 80 мг/сут в течение 1 года была оценена в неконтролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в которое было включено 8 детей.

### **Передозировка**

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

### **Побочные реакции**

В связи с тем, что клинические исследования проводятся в различных условиях, частоту возникновения нежелательных реакций, наблюдаемых во время клинических исследований лекарственного средства, нельзя непосредственно сравнивать с показателями, полученными во время клинических исследований другого препарата, и они могут не соответствовать показателям частоты, наблюдаемые в клинической практике.

Согласно данным клинических исследований аторвастатина среди 16066 пациентов в течение 53 недель у пациентов, получавших лечение аторвастатином, чаще всего наблюдались такие нежелательные реакции, которые приводили к прекращению применения аторвастатина и случались с частотой выше, чем в группе плацебо: миалгия (0,7%), диарея (0,5%), тошнота (0,4%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (0,4%) и печеночных ферментов (0,4%).

Наиболее частыми побочными реакциями ( $\geq 2\%$  по сравнению с плацебо), независимо от причины, у пациентов, получавших лечение аторвастатином (n=8755), были: назофарингит (8,3%), артралгия (6,9%), диарея (6,8%), боли в конечностях (6,0%) и инфекции мочевыводящих путей (5,7%).

В таблице 4 суммируется частота клинических нежелательных реакций, независимо от причинной связи, зарегистрированных у 2% пациентов или более и с частотой выше, чем в группе плацебо, у пациентов, получавших лечение аторвастатином (n=8755), по данным 17 плацебо-контролируемых исследований.

Клинические нежелательные реакции, возникающие у более чем 2% пациентов, получавших лечение любой дозой аторвастатина, с частотой выше, чем в группе плацебо, независимо от причинной связи (% пациентов).

<b>Нежелательная реакция*</b>	<b>Любая доза N=8755</b>	<b>10 мг N=3908</b>	<b>20 мг N=188</b>	<b>40 мг N=604</b>	<b>80 мг N=4055</b>	<b>Плацебо N=7311</b>
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
Бессонница	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% в любой дозе больше, чем в группе плацебо.

К другим нежелательным реакциям, о которых сообщалось во время плацебо-контролируемых исследований, относятся:

- *общие нарушения*: ощущение недомогания, пирексия;
- *со стороны пищеварительной системы*: желудочно-кишечный дискомфорт, отрыжка, метеоризм, гепатит, холестаз;
- *со стороны скелетно-мышечной системы*: мышечно-скелетная боль, повышенная утомляемость мышц, боли в шее, опухание суставов, тендинопатия (иногда осложнена разрывом сухожилия);
- *со стороны метаболизма и питания*: повышение трансаминаз, отклонение от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение активности КФК, гипергликемия;
- *со стороны нервной системы*: ужасающие сновидения;
- *со стороны дыхательной системы*: носовое кровотечение;
- *со стороны кожи и ее придатков*: крапивница;
- *со стороны органов зрения*: нечеткость зрения, нарушение зрения;
- *со стороны органов слуха и равновесия*: шум в ушах;
- *со стороны мочеполовой системы*: лейкоцитурия;
- *со стороны репродуктивной системы и молочных желез*: гинекомастия.

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

*Со стороны нервной системы*: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; редко – периферическая нейропатия.

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

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*: часто – боли в суставах, боли в спине; очень редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз.

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

*Нарушения метаболизма и питания:* редко – гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

*Со стороны печени и желчного пузыря:* очень редко – печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и соединительной ткани:* нечасто – кожная сыпь, зуд, алопеция; очень редко – ангионевротический отек, буллезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

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

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* редко – тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* часто – аллергические реакции; очень редко – анафилаксия.

*Со стороны органов зрения:* нечасто – затуманивание зрения.

Изменения результатов лабораторных анализов: часто отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности КФК крови; редко – положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не нуждались в вмешательстве или лечении. Клинически значимое повышение активности трансаминаз сыворотки крови (превышение ВМН более чем в 3 раза) наблюдалось у 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Это повышение имело дозозависимый характер и было обратимо у всех пациентов.

У 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдали рост активности КК сыворотки крови, более чем в 3 раза превышающий ВМН. Это совпадает с наблюдениями при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в процессе клинических исследований. У 0,4% пациентов, получавших аторвастатин, наблюдался уровень, превышающий ВМН более чем в 10 раз.

Побочные реакции, возникшие в ходе клинических исследований: инфекции мочевыводящего тракта, сахарный диабет, инсульт.

*Дети (10-17 лет).* У пациентов, применявших аторвастатин, отмечали побочные проявления, подобные проявлениям у пациентов группы плацебо. Самыми общими побочными проявлениями, которые наблюдались в обеих группах, не считая причинной связи, были инфекции.

*Опыт пострегистрационного применения аторвастатина.*

В течение послерегистрационного применения аторвастатина были обнаружены нижеупомянутые нежелательные реакции. Поскольку эти реакции сообщали на добровольной основе от популяции неизвестной численности, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением препарата.

К нежелательным реакциям, связанным с лечением аторвастатином, зарегистрированным после выхода препарата на рынок независимо от оценки причинно-следственной связи, относятся: анафилаксия, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в том числе экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенсона) эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, миозит, повышенная утомляемость, разрыв сухожилия, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия, панкреатит и интерстициальная болезнь легких.

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

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных расстройствах (потеря памяти, беспамятность, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные нарушения были зарегистрированы при применении всех статинов. В общем, они не принадлежали к категории серьезных нежелательных реакций и были обратимы после прекращения приема статинов, имели разное время до начала проявления (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения (медиана продолжительности составляла 3 недели).

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

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщалось о нижеперечисленных побочных реакциях.

*Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

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

*Со стороны метаболизма и питания:* увеличение массы тела.

*Со стороны нервной системы:* головные боли, гипестезия, дисгевзия.

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

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

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* крапивница.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, боли в спине.

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

*Изменения результатов лабораторных анализов:* повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности КФК крови.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистерах, по 3 блистера в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Марксанс Фарма Лтд.

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

Участок № Л-82, Л-83, Верна Индастриал Истейт, Верна Гоа, ИН-403722, Индия.

**Источник инструкции**

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