

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка, покрытая оболочкой 40 мг аторвастатина в виде аторвастатина кальция

*вспомогательные вещества:* повидон, натрия лаурилсульфат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, натрия кроскармеллоза, кросповидон, магния стеарат

*оболочка:* гипромеллоза, макрогол 400, титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белые, круглые, немного выпуклые, покрытые оболочкой таблетки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы. Аторвастатин. Код АТХ С10А А05.

## **Фармакодинамика**

Препарат содержит активное вещество аторвастатин. Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМК-КоА-редуктазы - фермента, определяющего скорость преобразования 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А в мевалонат, который является предшественником стеролов, в частности холестерина. Триглицериды и холестерин в печени встраиваются в молекулы липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Липопротеин низкой плотности (ЛПНП) образуется из ЛПОНП и катаболизируется, главным образом, путем взаимодействия с высокоафинными рецепторами ЛПНП (ЛПНП-рецепторы).

Аторвастатин снижает концентрации холестерина в плазме крови и липопротеина в сыворотке крови путем ингибирования ГМК-КоА-редуктазы, а впоследствии - биосинтеза холестерина в печени, а также увеличивает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными изменениями качества частиц ЛПНП, циркулирующие. Аторвастатин эффективно снижает уровень холестерина (ХС) ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, а это группа, которая не всегда реагировала на терапию гиполипидемическими средствами.

Кроме влияния на липиды плазмы, аторвастатин имеет другие эффекты, которые усиливают его антиатеросклеротическое действие. Он подавляет синтез изопреноидов - веществ, которые действуют как факторы роста на пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, уменьшает вязкость плазмы и активность некоторых факторов коагуляции и агрегации. Благодаря такому действию он улучшает гемодинамику и способствует нормализации процессов свертывания крови. Кроме того, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы влияют на метаболизм макрофагов и, таким образом, подавляют их активацию, уменьшает риск разрыва атеросклеротических бляшек.

Было доказано, что аторвастатин снижает концентрации общего холестерина (30-46%), ХС ЛПНП (41-61%), аполипопротеина В (34-50%) и триглицеридов (14-33%), вызывая вариабельно повышение уровня ХС ЛПВП и аполипопротеина А в ходе исследования, в котором изучалась дозозависимости его эффекта. Эти результаты согласуются с данными больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Было доказано, что снижение уровней общего холестерина, ХС ЛПНП и аполипопротеина В уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

Аторвастатин быстро абсорбируется после перорального приема и достигает максимальной концентрации в плазме через 1-2 часа. Уровень поглощения и концентрация аторвастатина в плазме крови зависит от дозы аторвастатина. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток по сравнению с раствором составляет 95 и 99% соответственно. Биодоступность аторвастатина составляет примерно 12-14%, а системная доступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30%. Низкая системная биодоступность

обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочного тракта и биотрансформацией во время первичного прохождения через печень.

### Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связывание с белками плазмы крови составляет > 98%. Концентрационное соотношение кровь / плазма, составляет примерно 0,25, указывает на плохое проникновение препарата в эритроциты.

### Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется, образуя при этом орто- и парагидроксилированные производные и различные продукты β-окисления. In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты проявляют ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, эквивалентную действия аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

### Выделение

Аторвастатин и его метаболиты главным образом выводятся с желчью после печеночной и / или внепеченочных биотрансформации, однако не испытывают желудочно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина у людей составляет примерно 14 часов. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется в течение 20-30 часов из-за присутствия активных метаболитов. После приема препарата с мочой выделяется менее 2% дозы.

### Популяции больных

#### *Пациенты пожилого возраста*

Концентрация аторвастатина в плазме крови у здоровых пожилых добровольцев (в возрасте > 65 лет) выше, чем в младших, тогда как гиполипидемические эффекты были сопоставимы с такими, которые наблюдались у молодых пациентов.

#### *Дети*

Воображаемый клиренс при пероральном приеме аторвастатина у детей оказался подобным клиренса у взрослого человека при масштабировании алометрично за массой тела, поскольку масса тела была единственной крупной ковариатой в популяционного фармакокинетического модели аторвастатина

данным, которые включали детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (в возрасте от 6 до 17 лет).

### *Пол*

Концентрация аторвастатина в плазме крови у женщин отличается от таковой у мужчин (максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) выше примерно на 20%, а площадь под кривой (AUC) ниже на 10%). Однако эти различия не имеют клинического значения, а гиполипидемический эффект препарата у мужчин и женщин почти одинаков.

### *Почечная недостаточность*

Заболевания почек не влияет на концентрацию в плазме крови или гиполипидемические эффекты аторвастатина и его активных метаболитов.

Гемодиализ. Несмотря на то, что при участии пациентов с терминальной стадией заболевания почек исследования не проводились, считается, что гемодиализ не повышает значимым образом клиренс, поскольку аторвастатин интенсивно связывается с белками плазмы крови.

### *Печеночная недостаточность*

Концентрация аторвастатина в плазме крови заметно повышена у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Значения показателей C<sub>max</sub> и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлд-Пью.

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

## **Показания**

### *Предотвращения сердечно-сосудистым заболеваниям*

Взрослым пациентам без клинически выраженной ишемической болезни сердца (ИБС), но с несколькими факторами риска ИБС, такими как пожилой возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ИБС в семейном анамнезе, препарат показан для:

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

Пациентам с сахарным диабетом 2-го типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ИБС, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, препарат показан для:

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

Пациентам с клинически выраженной ишемической болезнью сердца препарат показан для:

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

### *Гиперлипидемия*

- *Первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная) и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона).* Как дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенные уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).
- *Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона).* Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови.
- *Первичная дисбеталипопротеинемия (тип III по классификации Фредриксона).* Для лечения пациентов в случае, когда соблюдение диеты недостаточно эффективным.
- *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.* Для уменьшения общего холестерина и ХС ЛПНП как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например афереза ЛПНП) или если такие методы лечения недоступны.
- *Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (в возрасте 10-17 лет).* Как дополнение к диете для уменьшения уровней ОХС, ХС ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков-подростков и девушек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие:

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

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

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

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата.
- Заболеваниях печени в острой фазе или стойкое повышение (неизвестного генеза) уровней трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза и более.
- Препарат противопоказан беременным, женщинам в период кормления грудью, и женщинам репродуктивного возраста, которые не применяют подходящие методы контрацепции (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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

### Влияние на аторвастатин лекарственных средств, которые принимают одновременно

Аторвастатин метаболизируется с помощью цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом для транспортных белков, например печеночного переносчика OATP1B1. Одновременный прием лекарственных средств, которые являются ингибиторами CYP3A4 или транспортными белками, может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии. Этот риск также может возрасти при одновременном приеме аторвастатина с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать миопатии, такими как циклоспорин, фибраты, никотиновая кислота или ингибиторы цитохрома P450 3A4 (например эритромицин, азольные противогрибковые препараты) (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Ингибиторы CYP3A4*

Известно, что мощные ингибиторы CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1 и подробную информацию, приведенную ниже). Вслед за возможности избежать одновременного применения с мощными ингибиторами CYP3A4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдин,

стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, Посаконазол и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавир, атазанавиром, индинавиром, дарунавир и т.д.). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньших (начальной и максимальной) доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 1).

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

### *Стимуляторы СYP3A4*

Одновременный прием аторвастатина со стимуляторами цитохрома P450 3A (например с Эфавиренц, рифампином, зверобоем) может привести к неустойчивому снижению концентраций аторвастатина в плазме крови. Благодаря механизму двойного взаимодействия рифампина (стимулирование цитохрома P450 3A и ингибирования печеночного переносчика OATP1B1) одновременный прием аторвастатина и рифампина рекомендован, поскольку прием аторвастатина через большой промежуток времени после рифампина связывается со значительным снижением концентраций аторвастатина в плазме крови. Однако влияние рифампина на концентрации аторвастатина в клетках печени неизвестен, и при невозможности избежать одновременного приема следует внимательно наблюдать за эффективностью лечения пациента.

### *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 (см. Таблицу 1). Влияние подавления накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестен. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведения клинического мониторинга эффективности аторвастатина (см. Таблицу 1).

#### *Гемфиброзил/производные фибриновой кислоты*

Применение фибратов в качестве монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Риск таких событий может быть повышен при одновременном приеме производных фибриновой кислоты и аторвастатина. Если невозможно избежать одновременного применения, следует применять самую низкую дозу аторвастатина для достижения терапевтической дозы и контролировать должным образом состояние пациентов (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Эзетимиб*

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

#### *Колестипол*

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

#### *Фузидиевая кислота*

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

## *Колхицин*

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

## Влияние аторвастатина на лекарственные средства, которые принимают одновременно

### *Дигоксин*

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

### *Пероральные контрацептивы*

Одновременное применение аторвастатина с оральными контрацептивами приводило к повышению концентрации норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Это повышение следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, которая принимает аторвастатин.

### *Варфарин*

В клиническом исследовании у пациентов, проходивших длительное лечение варфарином, одновременное применение 80 мг аторвастатина ежедневно с варфарином приводило к небольшому уменьшению (около 1,7 секунды) ПВ в течение первых 4 дней терапии, однако этот показатель возвращался к норме в течение следующих 15 дней лечения аторвастатина. Хотя сообщалось лишь об очень редких случаях клинически значимых антикоагулянтных взаимодействий, прежде чем начать терапию аторвастатином, пациентам, принимающим антикоагулянты кумарина и довольно часто в начале терапии необходимо определить протромбиновое время для подтверждения отсутствия существенного изменения показателя. Как только стабильный протромбиновое время было зафиксировано, показатель можно контролировать с интервалами, которые обычно рекомендуются для пациентов, принимающих антикоагулянты кумарина. В случае прекращения терапии или изменения дозы аторвастатина данную процедуру следует повторять. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия аторвастатином не была связана с кровотечением или с изменениями протромбинового времени.

Таблица 1. Влияние лекарственных средств, которые принимают одновременно, на фармакокинетику аторвастатина

<b>Одновременно применяемые препараты и режим дозирования</b>	<b>Аторвастатин</b>		
	<b>Доза (мг)</b>	<b>Соотношение AUC 1</b>	<b>Клинические рекомендации 2</b>
Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 28 дней	8,7	Если одновременное введение аторвастатина
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 8 дней (з 14 по 21 день)	40 мг 1 раз на день, 10 мг разовая доза на протяжении 20 дней	9,4	необходимо, доза не должна превышать 10 мг в день. Рекомендуется
Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг разовая доза	9,4	клинический мониторинг состояния пациентов.
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	40 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	5,9	Если одновременное введение аторвастатина необходимо, рекомендуется
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки на протяжении 8 дней	4,5	уменьшить поддерживающие дозы аторвастатина. При дозировке более 20 мг рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациентов.

Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 300 мг 2 раза в сутки 5-7 дней, на 8 день увеличить дозу до 400 мг, 4-18 дней, через 30 мин после приема аторвастатина	40 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	3,9	Если одновременное введение аторвастатина необходимо, рекомендуется уменьшить поддерживающие дозы аторвастатина. При дозировке более 40 мг рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациентов.
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	3,4	
итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг разовая доза	3,3	
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	2,5	
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	2,3	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 28 дней	1,74	Специфических рекомендаций нет.

Грейпфрутовый сик3 240 мл 1 раз в сутки	40 мг разовая доза	1,37	Одновременный прием больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется.
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг разовая доза	1,51	После инициирования или корректировки дозы дилтиазема рекомендован соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов.
Еритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг разовая доза	1,33	Рекомендуется снизить максимальную дозу и проводить клинический мониторинг состояния пациентов
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг разовая доза	1,18	Специфических рекомендаций нет.
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недели	1	Специфических рекомендаций нет.
Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 28 недель	40 мг 1 раз в сутки на протяжении 28 недель	0,74	Специфических рекомендаций нет.

Суспензия антацидного препарата 5, содержащий магний и алюминия гидроксид 30 мл 4 раза в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки на протяжении 15 дней	0,66	Специфических рекомендаций нет.
Ефавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг на протяжении 3 дней	0,59	Специфических рекомендаций нет.
Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном введении)	40 мг разовая доза	1,12	Специфических рекомендаций нет.
Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (отдельными дозами)	40 мг разовая доза	0,20	Специфических рекомендаций нет.
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	40 мг разовая доза	1,35	Специфических рекомендаций нет.
Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг разовая доза	1,03	Специфических рекомендаций нет.
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг разовая доза	2,3	Специфических рекомендаций нет.

1 Показатель соотношения между случаями применения комбинации препаратов с аторвастатином и монотерапии аторвастатином.

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

3 Содержит один или несколько компонентов, которые ингибируют CYP3 A4, и могут увеличить концентрацию лекарственных средств в плазме крови. Употребление одной 240 мл стакана грейпфрутового сока также привело к снижению на 20,4% AUC активного ортогидроксы метаболита. Большое количество грейпфрутового сока (более 1,2 л в сутки в течение 5 дней) увеличивала AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (аторвастатина и метаболитов) в 1,3 раза.

4 Одиночный образец, взятый через 8-16 ч после приема препарата.

5 Сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови на 35%, но при этом гиполипидемическое действие аторвастатина без изменений.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику лекарственных средств, которые принимают одновременно

Аторвастатин	Одновременно применяемый препарат и режим дозирования		
	Препарат/доза (мг)	Соотношение AUC1	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз в сутки на протяжении 15 дней	Антипирин, 600 мг 1 раз в сутки	-	Специфических рекомендаций нет.
80 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	1.15	Рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациентов.

40 мг 1 раз в сутки на протяжении 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца - норэтистерон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	1.28 1.19	Специфических рекомендаций нет.
80 мг 1 раз в сутки на протяжении 15 дней	Феназон 600 мг однократная доза 3	1.03	Специфических рекомендаций нет.
10 мг 1 раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	1.08	Специфических рекомендаций нет.
10 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0.73	Специфических рекомендаций нет.
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	0.99	Специфических рекомендаций нет.

1 Показатель соотношения между случаями применения комбинации препаратов с аторвастатином и монотерапии аторвастатином.

2 Аторвастатин не влияет на фармакокинетику антипирина, взаимодействие с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются с помощью тех же изоэнзимов цитохрома, не ожидается.

3 При одновременном применении нескольких доз аторвастатина и феназона изменения клиренса феназона незначительные или не обнаружены.

## **Особенности применения**

### *Нарушение функции печени*

Перед тем как начинать терапию препаратом, рекомендуется получить результаты анализов по определению показателей ферментов печени и проводить анализы периодически после этого. Пациентам, у которых возникают

симптомы, свидетельствующие о поражении печени, нужно проводить анализ функции печени. Пациентам, у которых повышается уровень трансаминаз, следует контролировать функции печени до тех пор, пока аномалии НЕ будут устранены. Если происходит устойчивое повышение уровня сывороточных трансаминаз в сыворотке крови в 3 или более раза от верхней границы нормального диапазона (ULN), рекомендуется прекратить лечение препаратом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени.

### *Предотвращение инсульта путем резкого снижения уровней холестерина (SPARCL)*

Сообщалось, что при послеоперационном анализе подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС) недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) наблюдался более высокий уровень геморрагического инсульта при приеме аторвастатина в дозе 80 мг по сравнению с группой плацебо. Повышенный риск был особенно отмечен у пациентов с предыдущим геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом при включении в исследование. Для пациентов с предыдущим геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом баланс риска и преимуществ при приеме аторвастатина в дозе 80 мг не определен, поэтому перед началом лечения необходимо тщательно проанализировать потенциальный риск геморрагического инсульта.

### *Скелетные мышцы*

Аторвастатин, как и другие ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы, в отдельных случаях может влиять на скелетную мускулатуру и вызвать миалгия, миозит и миопатии, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза - потенциально опасного для жизни состояния, характеризующегося заметно повышенным содержанием КФК (УК) (> 10 раз выше нормы), миоглобинемия и миоглобинурией, которые могут привести к почечной недостаточности. Существуют очень редкие сообщения о иммунную опосредованную некротические миопатии (ИМНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. ИМНМ клинически характеризуется устойчивой проксимальной мышечной слабостью и повышенным содержанием КФК в сыворотке крови, сохраняющихся несмотря на прекращение лечения статинами.

### *До начала лечения*

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

- 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/или злоупотреблении алкоголем;

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

Повышению уровня препарата в плазме крови возможно, в частности, в случае взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») и применения особым группам пациентов, в том числе пациентам с наследственными болезнями (см. Раздел «Фармакокинетика».)

В таких случаях рекомендуется оценивать соотношение рисков и возможной пользы от лечения и проводить клинический мониторинг состояния пациентов.

Если до начала лечения уровень УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

### *Измерение уровня КФК*

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

### *Во время лечения*

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

- В случае появления этих симптомов во время лечения аторвастатином необходимо определить уровень КК у этого пациента. Если уровень УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.
- Целесообразность прекращения лечения следует также рассмотреть, если повышение уровня УК не достигает пятикратного превышения ВМН, но симптомы со стороны мышц имеют тяжелый характер и ежедневно становятся причиной неприятных ощущений.
- После исчезновения симптомов и нормализации уровня УК можно рассмотреть возможность возобновления лечения аторвастатином или начала лечения альтернативным статинами при условии применения минимальной возможной дозы и тщательного наблюдения за состоянием пациента.
- Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня УК (превышение верхней границы нормы более чем в 10 раз) или в случае установления диагноза рабдомиолиза (или подозрения на развитие рабдомиолиза).

#### Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

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

Если необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и соответствующими препаратами, следует тщательно взвесить пользу и риски их одновременного применения. Если пациенты принимают лекарственные препараты, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина в минимальной. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина и проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий»).

Аторвастатин не следует применять вместе с системными препаратами фузидиновую кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиновую кислотой. Пациентам, для которых лечение фузидиновую кислотой считается важным, терапию статинами следует прекратить в течение всего периода лечения фузидиновую кислотой. Сообщалось о рабдомиолиз (включая некоторые летальные случаи) у пациентов, которые одновременно получали фузидиновую кислоту и статины (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентам следует немедленно обратиться к врачу при возникновении признаков мышечной слабости, боли или чувствительности.

Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиновую кислоты.

В исключительных случаях, когда необходима длительная терапия фузидиновую кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, возможность одновременного применения аторвастатина и фузидиновую кислоты следует рассматривать в каждом конкретном случае и проводить под постоянным контролем.

#### *Интерстициальное заболевание легких*

При использовании некоторых статинов сообщалось об исключительных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном лечении (см. Раздел «Побочные реакции»). Особенности проявления могут включать одышка, сухой кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря массы тела и повышение температуры). Если есть подозрение, что у пациента развивается интерстициальное заболевание легких, лечение статинами необходимо прекратить.

#### *Сахарный диабет*

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают уровень HbA1c и глюкозы в сыворотке крови и в некоторых пациентов с высоким риском возникновения диабета могут вызвать такой уровень гипергликемии, при котором уместно соответствующее лечение диабета. Однако этот риск перевешивается снижением сосудистого риска вследствие применения статинов и поэтому не является основанием для прекращения лечения статинами. Согласно государственным стандартам, нужно проводить клинический и биохимический мониторинг пациентов группы риска (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 моль/л, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень

триглицеридов, гипертензия).

### *Вспомогательные вещества*

В состав препарата входит лактоза, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не следует его применять.

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

Нет сообщений о влиянии аторвастатина на способность управлять автомобилем и использовать технические устройства. Но во время применения препарата некоторые пациенты могут испытывать головокружение и судороги мышц. Поэтому во время лечения следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

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

#### Женщины репродуктивного возраста

Во время лечения женщинам репродуктивного возраста следует применять соответствующие средства контрацепции (см. Раздел «Противопоказания»). Если во время лечения аторвастатином пациентка решит забеременеть, она должна прекратить прием препарата не позднее чем за месяц до наступления планируемой беременности.

#### Беременность

Аторис® противопоказан при беременности, поскольку не установлена безопасность приема и нет контролируемых исследований применения аторвастатина беременным женщинам. Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы. Исследования на животных показали токсическое воздействие на репродуктивную функцию.

Лечение аторвастатином может уменьшить внутриутробное уровень мевалоната, необходимый для биосинтеза холестерина. Атеросклероз - это хронический процесс, а следовательно, перерыв в приеме гиполипидемических препаратов во время беременности не должна иметь значительного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

Поэтому аторвастатин не должны применять беременные и женщины, которые планируют или подозревают беременность. Лечение препаратом Аторис®

следует прекратить во время беременности или пока не будет установлено, что женщина не беременна (см. Раздел «Противопоказания»).

### Период кормления грудью

Неизвестно, проникает аторвастатин и его метаболиты в грудное молоко, однако известно, что небольшое количество аторвастатина или его метаболитов попадает в молоко крыс. Поскольку существует потенциальный риск возникновения серьезных побочных эффектов, женщины, принимающие препарат Аторис®, должны прекратить кормление грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

Аторвастатин противопоказан в период кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

### Фертильность

При исследовании на животных аторвастатин не влияет на фертильность самцов или самок.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

До начала лечения препаратом Аторис® следует определить уровень гиперхолестеринемии и контролировать соблюдение соответствующей диеты, физические нагрузки, уменьшение массы тела у пациентов с ожирением и лечения других основных медицинских проблем пациентов. При приеме препарата Аторис® пациент должен придерживаться стандартной диеты, снижающей уровень холестерина.

### *Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия*

Рекомендованная начальная доза аторвастатина 10 мг или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, которые требуют значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45%), терапию можно начинать с дозы 40 мг 1 раз в сутки.

Диапазон дозирования лекарственного средства составляет от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальное и поддерживающую дозы подбирают индивидуально, в зависимости от уровня ХС ЛПНП, цели лечения и ответа. После начала лечения и / или после титрования дозы препарата следует контролировать уровень липидов в течение 2-4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

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

Рекомендованная начальная доза аторвастатина 10 мг / сутки, обычный диапазон доз составляет от 10 мг до 20 мг перорально 1 раз в сутки. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с рекомендованной цели лечения. Терапевтический ответ проявляется в течение 2-4 недель и поддерживается при длительной терапии. Корректировка дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше.

### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Доза аторвастатина у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 мг до 80 мг в сутки (см. Раздел «Фармакологические»). Аторвастатин следует применять как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП) или в случае, если гиполипидемические методы лечения недоступны.

### *Одновременная гиполипидемическая терапия*

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

### *Нарушение функции почек*

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

### *Печеночная недостаточность*

Аторис® следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени (см. Разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»). Аторис® противопоказан пациентам с заболеванием печени в острой фазе (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Применение в комбинации с другими лекарственными средствами*

Следует избегать лечения пациентов, принимающих циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир), или ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир). Следует с осторожностью назначать пациентам

с ВИЧ, принимающих лопинавир + ритонавир, и применять в самой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих кларитромицин, итраконазол, или для пациентов с ВИЧ, принимающих комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, терапевтическую дозу препарата следует ограничить дозой 20 мг, а также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для обеспечения применения наименьшей эффективной дозы препарата. Для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, лечение следует ограничить дозой до 40 мг, а также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей эффективной дозы препарата (см. Разделы «Особенности применения» и «взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### Пациенты пожилого возраста

Для пациентов старше 70 лет при применении в рекомендованных дозах аторвастатина эффективность и безопасность терапии следует оценивать с учетом наличия других факторов предрасположенности к развитию рабдомиолиза.

### **Дети**

#### *Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Терапию детям могут проводить только врачи, имеющие опыт лечения гиперлипидемии у детей пациентам следует регулярно проводить повторный контроль для оценки терапии.

Для пациентов в возрасте от 10 лет рекомендуемая доза аторвастатина 10 мг или 20 мг в сутки. Дозы препарата следует подбирать индивидуально. Корректировка дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше.

Информация о безопасности для пациентов этой группы, получавших дозы более 20 мг, что соответствует примерно 0,5 мг/кг, ограничено. В узком контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния препарата на рост или половое созревание мальчиков или на продолжительность менструального цикла у девушек (см. Разделы «Побочные реакции» и «Способ применения и дозы»). Девочек-подростков следует проконсультировать по приемлемых методов контрацепции в течение периода лечения (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Аторвастатин не показан при лечении пациентов в возрасте до 10 лет. Для пациентов этой группы более целесообразной может быть другая фармацевтическая форма/дозирования.

Сообщалось об исследовании клинической эффективности применения аторвастатина в дозах до 80 мг/сут в течение 1 года у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в который были включены 8 пациентов детского возраста (см. Раздел «Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия»).

### **Передозировка**

Специфического лечения передозировки препаратом нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и при необходимости применять поддерживающие меры. Необходимо провести анализы функции печени и контролировать уровень УК в сыворотке крови. -За высокой степени связывания препарата с белками плазмы не следует ожидать повышения клиренса препарата 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 напрямую сравнивать с показателями, полученными в ходе клинических исследований другого препарата, и они могут не соответствовать показателям частоты наблюдаемых в клинической практике.

Согласно информации клинических исследований у пациентов, получавших лечение аторвастатином, чаще всего наблюдались такие побочные реакции, которые приводили к отмене препарата и случались с частотой, выше (> 2%), 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 плацебо в исследованиях (n = 8755), были: назофарингит (8,3%), артралгия (6,9%), диарея (6,8%), боль в конечностях (6,0%) и инфекция мочевыводящих путей (5,7%).

Таблица 3. Клинические нежелательные реакции, возникавшие у 2% пациентов и более, получавших лечение любой дозой аторвастатина, и 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-скелетные боли	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

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

*общие нарушения:* недомогание, пирексия;

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

*со стороны костно-мышечной системы:* мышечно-скелетные боли, повышенная утомляемость мышц, боль в шее, отек суставов, тендинопатия (иногда затруднена разрывом сухожилия)

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

*со стороны нервной системы:* кошмарные сновидения;

*со стороны дыхательной системы:* носовое кровотечение;

*со стороны кожи и ее придатков:* крапивница

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

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

*со стороны мочеполовой системы:* лейкоцитурия;

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

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

*Нарушение функции нервной системы:* часто головная боль нечасто:  
головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия, редки:  
периферические нейропатии.

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

*Нарушение функции опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:*  
часто боль в суставах, боль в спине редки: миопатия, миозит, рабдомиолиз.

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

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

*Нарушение функции печени и желчного пузыря:* чрезвычайно редки:  
печеночная недостаточность.

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

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

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

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

*Со стороны органов зрения:* нечасто затуманивание зрения.

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

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

В 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдали повышение активности КФК сыворотки крови, что более чем в 3 раза превышало верхнюю границу нормы. Это совпадает с наблюдениями при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ходе клинических исследований. В 0,4% пациентов, получавших аторвастатин, наблюдались уровни, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз.

Побочные реакции, которые возникли во время клинических исследований: инфекция мочевых путей, сахарный диабет, инсульт, повышение активности трансаминаз сыворотки крови (мало дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов), рост активности креатин-киназы сыворотки крови, сахарный диабет.

#### Опыт послерегистрационного применения

В течение послерегистрационного применения аторвастатина были обнаружены нижеприведенные побочные реакции. Поскольку об этих реакциях поступали сообщения на добровольной основе от популяции неизвестной численности, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением препарата.

К нежелательных реакций, связанных с лечением аторвастатином и зарегистрированных после выхода препарата на рынок, независимо от оценки причинно-следственной связи, относятся: анафилаксия, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в том числе экссудативная мультиформная эритема,

синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, миозит, повышенная утомляемость, разрыв сухожилия, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия и панкреатит.

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

Поступали редкие послерегистрационные сообщения о когнитивных расстройствах (например частичная потеря памяти, забывчивость, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов. В общем реакции не относились к категории серьезных нежелательных реакций и были обратимыми после прекращения приема статинов, с разным временем до начала проявления симптома (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения симптома (медиана продолжительности составляла 3 недели).

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

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщалось о нижеприведенные побочные реакции.

*Нарушение функции кровеносной и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

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

*Нарушение метаболизма и питания:* увеличение массы тела.

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

*Нарушение желудочно-кишечного тракта:* боли в животе.

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

*Кожа и подкожная ткань:* крапивница.

*Нарушение функции опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* артралгия, боль в спине.

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

*Изменения результатов лабораторных анализов: повышение активности аланин-аминотрансферазы, повышение активности КФК крови.*

*Дети (в возрасте 10-17 лет)*

Сообщалось, что во время контролируемого исследования с участием ребят после начала менструаций, профиль безопасности и переносимости аторвастатина в дозе 10 мг до 20 мг в сутки был в целом подобным профилю плацебо (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Дети» ).

Отчет о подозреваемых побочных реакции.

Отчет о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывное наблюдение соотношение пользы и рисков, связанных с применением препарата. Специалисты в области здравоохранения должны подавать информацию о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы отчетности.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 9 блистеров в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

### **Источник инструкции**

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