

## **Состав**

*действующее вещество:* atorvastatin;

1 таблетка содержит аторвастатина кальция тригидрата 43,28 мг в пересчете на 100% вещество (что эквивалентно аторвастатина) 40 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция карбонат; лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая натрия кроскармеллоза; полисорбат 80, гидроксипропилцеллюлоза; магния стеарат Opadry II 85F18422 white (спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид (E 171)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

Код АТХ С10А А05.

## **Фармакодинамика**

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

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

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

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

Многочисленные клинические исследования показали, что повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В (мембранный комплекс для холестерина ЛПНП) провоцируют развитие атеросклероза. Подобным образом снижены уровни холестерина ЛПВП (и его транспортного комплекса - а по А) связаны с развитием атеросклероза. Эпидемиологические исследования установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность меняются прямо пропорционально уровню общего холестерина и холестерина ЛПНП и обратно пропорционально уровню холестерина ЛПВП.

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

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

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

### **Фармакокинетика**

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

*Распределение.* Средний объем распределения аторвастатина составляет приблизительно 381 литр. Более 98% препарата связывается с белками плазмы. Концентрационное соотношение кровь / плазма, составляет примерно 0,25,

указывает на плохое проникновение препарата в эритроциты. На основании данных исследований на животных считается, что Аторвакор® способен проникать в грудное молоко человека (см. Разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Особенности применения»).

*Метаболизм.* Аторвастатин интенсивно метаболизируется в орто и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. В исследованиях *in vitro* ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы орто и парагидроксилированных метаболитами эквивалентно ингибированию аторвастатина. Примерно 70% циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма аторвастатина цитохрома P450 3A4, что согласуется с повышенными концентрациями аторвастатина в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого фермента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

#### Популяции больных

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

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

*Пол.* Концентрация аторвастатина в плазме крови женщин отличается от концентрации в плазме крови у (C<sub>max</sub> примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже). Однако нет клинически значимой различия в снижении уровня

холестерина ЛПНП при применении аторвастатина у мужчин и женщин.

*Нарушение функции почек.* Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме или снижение ХС ЛПНП, а следовательно, коррекция дозы препарата пациентам с нарушениями функции почек не требуется (см.раздел «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

*Гемодиализ.* Хотя исследования с участием пациентов с терминальной стадией заболевания почек не проводились, считается, что гемодиализ не повышает значимым образом клиренс Аторвакор®, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы.

*Печеночная недостаточность.* Концентрация аторвастатина в плазме заметно повышена у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Показатели 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 показатели C<sub>max</sub> и AUC повышаются примерно 16-кратно и 11-кратно соответственно (см.раздел «Противопоказания»).

Таблица 1. Влияние одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемые препараты и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC &	Изменение C <sub>max</sub> &
# Циклоспорин 5,2 мг / кг / сут, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	8,7 раза	10,7 раза
# Типранавир 500 мг дважды в сутки / ритонавир 200 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг РД	9,4 раза	8,6 раза
# Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг РД	7,88 раза	10,6 раза

#, ‡ Саквинавир 400 мг дважды в сутки / ритонавир 400 мг два раза в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,9 раза	4,3 раза
# Кларитромицин 500 мг дважды в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	4,4 раза	5,4 раза
# Дарунавир 300 мг дважды в сутки / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,4 раза	2,25 раза
# Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг РД	3,3 раза	20 %
# Фосампренавир 700 мг дважды в сутки / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,53 раза	2,84 раза
# Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,3 раза	4,04 раза
# Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	74 %	2,2 раза
# Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки *	40 мг 1 раз в сутки	37 %	16 %
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	51 %	без изменения

Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	33 %	38 %
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	15 %	↓ 12 %
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель	↓ Меньше 1%	↓ 11 %
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, 28 недель	40 мг 1 раз в сутки в течение 28 недель	Не определено	↓ 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	↓ 33 %	↓ 34 %
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓ 41 %	↓ 1 %
# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном введении) †	40 мг 1 раз в сутки	30 %	2,7 раза
# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (в отдельных дозах) †	40 мг 1 раз в сутки	↓ 80 %	↓ 40 %
# Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	35 %	↓ Меньше 1%
# Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	3 %	2 %
# Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней 40 мг 1 раз в сутки	40 мг 1 раз в сутки	2,3 раза	2,66 раза

& - Данные, указанные как изменение в x раз, представляют собой простое соотношение между количеством случаев одновременного применения препаратов и применение только аторвастатина (т.е. 1-кратный = без изменения). Данные, указанные в процентах, представляют собой процентную разницу относительно показателей при применении аторвастатина отдельно (то есть 0% = без изменения).

# - По клинической значимости см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

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

\*\* - Одиночный случай зафиксирован через 8 - 16 ч после приема препарата.

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

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

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Аторвастатин	Одновременно применяемый препарат и режим дозирования		
	Препарат / доза (мг)	изменение AUC	изменение C <sub>max</sub>
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг 1 раз в сутки	3%	↓ 11%



80 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней	# Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	15%	20%
40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца <ul style="list-style-type: none"> <li>• норэтистерон 1 мг;</li> <li>• этинилэстрадиол 35 мкг</li> </ul>	28% 19%	23% 30%
10 мг 1 раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	без изменения	без изменения
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	↓ 27%	↓ 18%
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	без изменения	без изменения

# По клинической значимости см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

## Показания

Предотвращения сердечно-сосудистым заболеваниям

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

Аторвакор® показан для:

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

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

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

Для пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Аторвакор® 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*

- Как дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона ).
- Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).
- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона), в тех случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективным.
- Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (такими как аферез ЛПНП) или если такие методы лечения недоступны.
- Как дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков и у девочек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной

гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие:

а) холестерин ЛПНП остается  $\geq 190$  мг / дл или

б) холестерин ЛПНП  $\geq 160$  мг / дл и:

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

### **Противопоказания**

- Активное заболевание печени, которое может включать устойчивое повышение активности печеночных трансаминаз неизвестной этиологии;
- гиперчувствительность к любому из компонентов этого лекарственного средства;
- период беременности и кормления грудью;
- женщины детородного возраста, не использующих контрацептивы.

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

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующих доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола) (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика» ).

*Мощные ингибиторы СYP 3A4.* Аторвакор® метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение препарата Аторвакор® с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме (см. Таблицу 1 и подробную информацию, приведенную ниже). Степень взаимодействия и усиления действия зависят от влияния на СYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СYP3A4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдин, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, Посаконазол и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавир, атазанавиром, индинавиром, дарунавир). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить

надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 1).

*Умеренные ингибиторы СYP3A4* (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. Таблицу 3). Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследование взаимодействия лекарственных средств для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют активность СYP3A4, а значит одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. После начала лечения ингибитором или после коррекции его дозы рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента.

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

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

*Комбинация ингибиторов протеаз.* Значение АUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении Аторвакор® с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С телупревином по сравнению с применением только препарата Аторвакор® (см. Раздел «Фармакодинамика»). Поэтому пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С телупревир, следует избегать одновременного применения Аторвакор®. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, которые принимают ингибитор протеазы ВИЧ лопинавир + ритонавир, и применять в самой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, доза Аторвакор® не должна превышать 20 мг и применяться с осторожностью (см. Разделы

«Особенности применения» и «Способ применения и дозы» ). При применении у пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, доза Аторвакор® не должна превышать 40 мг, также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга состояния пациентов.

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

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

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

Таблица 3. Взаимодействия лекарственных средств, связанные с повышенным риском миопатии / рабдомиолиза

Препараты, взаимодействуют	Медицинские рекомендации по применению
Циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир), ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир)	Избегать применения аторвастатина

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

\* Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе.

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

*Другие фибраты.* Поскольку известно, что риск развития миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, Аторвакор® следует применять с осторожностью при одновременном назначении с другими фибратами (см. Раздел «Особенности применения»).

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

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

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

*Циметидин.* Во время исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

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

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

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

*Ингибиторы транспортных белков.* Ингибиторы транспортных белков (например циклоспорин) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина (см. Таблицу 1). Влияние подавления накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестен. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снизить дозу и провести клинический мониторинг эффективности аторвастатина (см. Таблицу 1).

*Эзетимиб.* Применение эзетимиба в качестве монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Таким образом, при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск развития этих явлений увеличивается. Рекомендуется проводить

надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

*Фузидиевая кислота.* Исследование взаимодействия аторвастатина и фузидиевая кислота не проводились. Как и в случае применения других статинов, 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.

*Дигоксин.* При одновременном применении многократных доз препарата Аторвакор® 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 повышало значение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола (см. Раздел «Фармакодинамика»). Это повышение следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, которая принимает Аторвакор®.

*Варфарин.* Аторвакор® не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время при применении у пациентов, получавших 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 их применения в ходе эстрогензамисной терапии не сопровождается клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

## **Особенности применения**

### *Скелетные мышцы*

Поступали редкие сообщения о случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении аторвастатина и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек может быть фактором риска развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении для выявления



нарушений со стороны скелетных мышц.

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

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

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

Риск миопатии во время лечения препаратами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, ингибитора протеазы вируса гепатита С теллапревиру, комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ, в том числе саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, типранавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир и фосампренавир + ритонавир, а также ниацина или антимикотиков группы азолов. Врачи, которые рассматривают возможность комбинированной терапии препаратом Аторвакор® и производными фиброевой кислоты, эритромицин, кларитромицин, комбинациями саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, комбинацией фосампренавир + ритонавир, антимикотиками группы азолов или липидомодифицирующей дозами ниацина, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно следить за

состоянием пациентов по любым симптомам боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в начальных месяцах терапии и в течение периодов титрования дозы в сторону увеличения любого из препаратов. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме с вышеуказанными лекарственными средствами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В таких ситуациях может рассматриваться потребность периодического определения КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить случаи тяжелой миопатии.

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

Терапию Аторвакор® следует временно прекратить или полностью отменить любому пациенту с острым, серьезным состоянием, указывает на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например тяжелой острой инфекции, артериальной гипотензии, хирургической операции, травмы, тяжелых метаболических, эндокринных и электролитических расстройств, а также неконтролируемых судом).

### *Нарушение функции печени*

Было показано, что статины, как и некоторые другие гиполипидемические терапевтические средства, связанные с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Может развиваться стойкое повышение сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормального диапазона).

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

Аторвакор® следует с осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и / или имеющим в анамнезе заболевания печени. Аторвакор® противопоказан при активном заболевании печени или стойком повышении активности печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Эндокринная функция*

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

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию наднирниковых и / или гонадных стероидов. Клинические исследования показали, что аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы и не повреждает резерв надпочечников. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовали в достаточном количестве пациентов. Неизвестно, каким образом препарат влияет и вообще влияет на систему половых желез - гипофиз - гипоталамус у женщин в перименопаузальный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Поскольку старший возраст (65 лет) является фактором предрасположенности к миопатии, следует с осторожностью назначать Аторвакор® пациентам пожилого возраста.

### *Печеночная недостаточность*

Аторвакор® противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая устойчивым повышением уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакодинамика»).

### *До начала лечения*

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

- нарушении функции почек;
- гипofункции щитовидной железы;
- наследственных расстройствах мышечной системы в семейном или личном анамнез;

- перенесенных в прошлом случаях токсического воздействия статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и / или злоупотреблении алкоголем.

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

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

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

#### *Измерение уровня КФК*

Уровень КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня УК, поскольку это может усложнить расшифровку результатов. Если на 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, судом 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 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 быть мощные ингибиторы СYP3A4 или транспортных белков циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, Посаконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфибросилом и другими производными фиброевой кислоты, эритромицина, никотиновой кислоты и эзетимиба также риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие лекарственные средства (не взаимодействуют с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

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

Не рекомендуется одновременно назначать аторвастатин и фузидиевая кислота, поэтому стоит рассмотреть возможность временной отмены аторвастатина в период лечения фузидиевая кислота.

#### *Интерстициальная болезнь легких*

Во время лечения некоторыми статинами (особенно во время длительного лечения) были описаны исключительные случаи развития интерстициальной болезни легких. К проявлениям этой болезни можно отнести одышку,

непродуктивный кашель и общее ухудшение самочувствия (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае возникновения подозрения на интерстициальную болезнь легких следует прекратить лечение статинами.

### *Наполнители*

В состав препарата Аторвакор® входит сорбит. Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль / дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

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

### *Ограничение применения*

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

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

Имеет очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами.

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

#### *Беременность*

Аторвакор® противопоказан беременным и женщинам, которые могут забеременеть. Статины могут наносить вред плоду при применении беременным. Аторвакор® можно применять женщинам репродуктивного возраста, только если очень маловероятно, что такие пациентки забеременеют, и если они были

проинформированы о потенциальных факторах риска. Если женщина забеременела в период лечения Аторвакор®, следует немедленно прекратить прием препарата и повторно проконсультировать пациентку о возможных факторах риска для плода и отсутствии известной клинической пользы от продолжения приема препарата во время беременности.

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

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения аторвастатина при беременности не проводилось. Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях в результате действия статинов. При проспективном наблюдении приблизительно 100 случаев беременностей у женщин, лечившихся другими препаратами группы статинов, частота врожденных аномалий плода, выкидышам и внутриутробных смертей / мертворождения не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Однако это исследование могло только исключить 3 - 4-кратное повышение риска врожденных аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. В 89% этих случаев лечения начиналось до беременности и прекращалось во время I триместра после обнаружения беременности.

#### *Период кормления грудью*

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

#### **Способ применения и дозы**

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

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

раз в сутки. Дозирование препарата Аторвакор® находится в пределах от 10 до 80 мг один раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальное и поддерживающие дозы Аторвакор® подбирают индивидуально, в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и / или после титрования дозы препарата Аторвакор® следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

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

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

#### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Доза препарата Аторвакор® для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Аторвакор® следует использовать как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферез ЛПНП) или если гиполипидемические методы лечения не доступны.

#### *Одновременная гиполипидемическая терапия*

Аторвакор® можно использовать с СЕКВЕСТРАНТЫ желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует вообще использовать с осторожностью (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

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



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

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения аторвастатина пациентам в возрасте 10 - 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией изучали в контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 6 месяцев с участием мальчиков-подростков и девушек после начала менструаций. Пациенты, получавшие лечение аторвастатином, имели в целом образный профиль нежелательных реакций таковому у пациентов, получавших плацебо. Инфекционные заболевания были теми нежелательными явлениями, которые чаще всего наблюдались в обеих группах, независимо от оценки причинно-следственной связи. В этой группе пациентов не исследовались дозы более 20 мг. В этом 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», «Способ применения и дозы»). Девочек-подростков следует проконсультировать по приемлемым методам контрацепции в течение периода лечения аторвастатином (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Аторвастатин не исследовали в контролируемых клинических исследованиях, которые включали пациентов подросткового возраста или пациентов в возрасте до 10 лет.

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

## **Передозировка**

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

## **Побочные реакции**

Пять наиболее распространенных нежелательных реакций у пациентов при лечении аторвастатином, которые приводили к прекращению применения препарата: миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и печеночных ферментов.

Также наблюдались такие побочные реакции: назофарингит, артралгия, диарея, боль в конечностях, инфекция мочевыводящих путей, диспепсия, мышечные спазмы, бессонница, фаринголарингеальная боль.

К другим нежелательным реакциям относятся:

*со стороны психики:* кошмарные сновидения;

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

*со стороны мочеполовой системы:* лейкоцитурия;

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

*со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия, периферические нейропатии;

*со стороны желудочно-кишечного тракта:* запор, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, рвота, отрыжка, панкреатит, гепатит, холестаза,

*со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* мышечно-скелетные боли, боли в суставах, опухание суставов, боль в спине, боль в шее, повышенная утомляемость мышц, миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (иногда затруднена разрывом сухожилия);

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

*со стороны печени и желчного пузыря:* печеночная недостаточность;

*со стороны кожи и соединительной ткани:* крапивница, кожные высыпания, зуд, алопеция, 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:* боль в горле и гортани, носовое кровотечение;

*со стороны системы крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения;

*со стороны иммунной системы:* аллергические реакции, анафилактический шок;

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

*общие нарушения:* недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, пирексия; изменения результатов лабораторных анализов: отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности КФК крови, 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 лечении. Это повышение должно было иметь дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов.

Наблюдался рост активности КФК сыворотки, более чем в 3 раза превышала верхнюю границу нормы.

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

#### Опыт пострегистрационного применения аторвастатина

В течение пострегистрационного применения аторвастатина были обнаружены нижеприведенные побочные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается 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, независимо от оценки причинно-следственной связи, относятся следующие реакции: 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 некротической миопатии, связанной с применением статинов (см. Раздел «Особенности применения»).

Поступали редкие пострегистрационных сообщения о когнитивные расстройства (такие как потеря памяти, забывчивость, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов и не относились к категории серьезных нежелательных реакций. Такие проявления были обратимыми после прекращения приема статинов и имели разное время до начала проявления симптома (от 1 дня до нескольких лет) и до 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.

*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 печеночных, повышение активности КФК крови.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «Фармак».

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

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

### **Источник инструкции**

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