ЛП-№(002638)-(РГ-RU) от 28.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аторвастатин-АЛСИ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин.

Каждая таблетка содержит 40,00 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 43,40 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета с коричневатым оттенком. На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Гиперхолестеринемия:

– в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) и триглицеридов (ТГ) у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный вариант) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны;

– для снижения повышенного общего ХС, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез), или если такие методы лечения недоступны.

- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

– профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска;

– вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

болезнью сердца (ИБС) с целью снижения смертности, инфарктов миокарда (ИМ), инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Перед началом лечения препаратом Аторвастатин-АЛСИ следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии и снижения массы тела у пациентов с ожирением с помощью диеты, физических упражнений и адекватной терапии основного заболевания.

При назначении препарата необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии.

Режим дозирования

Доза препарата Аторвастатин-АЛСИ варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и подбирается с учетом концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию.

Максимальная суточная доза препарата Аторвастатин-АЛСИ составляет 80 мг.

В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Аторвастатин-АЛСИ необходимо каждые 2–4 недели контролировать концентрацию липидов плазмы крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Аторвастатин-АЛСИ составляет 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови на 18–45 %).

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем либо доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки, либо возможно сочетание секвестрантов желчных кислот и аторвастатина в дозе 40 мг в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

При нарушении функции печени дозу препарата Аторвастатин-АЛСИ необходимо снижать при регулярном контроле сывороточной активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Аторвастатин-АЛСИ у пациентов пожилого возраста, по сравнению с общей популяцией, не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.1.).

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости одновременного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибрентасвир доза препарата Аторвастатин-АЛСИ не должна превышать 10 мг в сутки (см. разделы 4.4., 4.5. и 5.1.).

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром одновременно с циклоспорином (см. разделы 4.4., 4.5.).

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия, которые приводят к повышению системной концентрации аторвастатина в плазме крови, также были отмечены с другими ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (лопинавиром/ритонавиром, саквинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, фосампренавиром, фосампренавиром/ритонавиром и нельфонавиром), ингибиторами протеазы вирусного гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином, итраконазолом и летермовиром. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с аторвастатином. Рекомендуется провести соответствующую клиническую оценку и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Дети

Применение препарата Аторвастатин-АЛСИ у детей в возрасте до 18 лет противопоказано, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (по данному показанию применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет). Недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе.

Дети с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

сутки с учетом клинического эффекта и переносимости.

Дозу препарата Аторвастатин-АЛСИ необходимо подбирать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше.

Способ применения

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к аторвастатину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1.;
- активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции;
- возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет);
- одновременное применение с фузидовой кислотой.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза (нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациентов в анамнезе или в семейном анамнезе, уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) [статинов] или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе и/или применение у пациентов, употребляющих алкоголь в значительных количествах, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови [например, взаимодействие с другими лекарственными средствами]).

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении аторвастатина в дозах 10 мг,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 %, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата, активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Аторвастатин-АЛСИ или после увеличения его дозы, необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови следует контролировать активность АЛТ и АСТ в плазме крови до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ в плазме крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Аторвастатин-АЛСИ (см. раздел 4.8.).

Препарат Аторвастатин-АЛСИ следует применять с осторожностью у пациентов, которые употребляют значительное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Аторвастатин-АЛСИ (см. раздел 4.3.).

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших аторвастатин, отмечалась миалгия (см. раздел 4.8.). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением сывороточной активности креатинфосфокиназы (КФК) (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию препаратом Аторвастатин-АЛСИ следует прекратить в случае выраженного повышения сывороточной активности КФК при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск развития миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. разделы 4.5. и 5.1.). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя препарат Аторвастатин-АЛСИ в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/вируса гепатита С, летермовиром или никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г в сутки), врач должен тщательно взвесить ожидаемую

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел 4.2.). Не рекомендуется одновременное применение аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время применения фузидовой кислоты рекомендована временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль сывороточной активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел 4.5.).

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. До начала терапии аторвастатином следует проводить контроль активности КФК в плазме крови в следующих случаях:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе;
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительном количестве;
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля показателя КФК в плазме крови, учитывая то, что у этих пациентов, как правило, уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5.).

В таких ситуациях следует оценить соотношение «польза-риск» и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента.

В случае значительного повышения сывороточной активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) не следует начинать терапию аторвастатином.

При применении препарата Аторвастатин-АЛСИ, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

тщательный контроль состояния скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелое течение острой инфекции, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Аторвастатин-АЛСИ следует временно прекратить или полностью отменить.

Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Геморрагический инсульт

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг в сутки, была выявлена более высокая частота геморрагических инсультов в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо (55 – в группе аторвастатина против 33 – в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 – в группе аторвастатина против 2 – в группе плацебо). Однако, у пациентов, получавших аторвастатин 80 м в сутки, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204).

Сахарный диабет

Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2, повышенная концентрация ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с Национальными рекомендациями.

Интерстициальное заболевание легких

На фоне терапии некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), особенно на фоне длительной терапии, отмечались единичные случаи интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае, если у пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, следует отменить терапию аторвастатином.

Эндокринная функция

При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения концентрации HbA1 и концентрации глюкозы в крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки) или ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств – производных азола) повышается риск развития миопатии (см. раздел 4.4.)

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4 (см. раздел 5.2.).

Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы аторвастатина.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

взаимодействия амиодарона или верапамила и аторвастатина не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и одновременное применение этих препаратов с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. В связи с этим рекомендуется снизить максимальную дозу аторвастатина и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора изофермента CYP3A4.

Гемфиброзил/фибраты

На фоне применения фибратов в монотерапии периодически отмечали нежелательные реакции, касающиеся скелетно-мышечной системы, в том числе рабдомиолиз. Риск таких реакций возрастает при одновременном применении фибратов и аторвастатина. Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, то следует применять минимальную эффективную дозу аторвастатина, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов.

Эзетимиб

Применение эзетимиба связано с развитием нежелательных реакций со стороны скелетно-мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Риск таких реакций повышается при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.

Эритромицин/кларитромицин

При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазем

Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2.).

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено (см. раздел 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Итраконазол

Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) аторвастатина (см. раздел 5.2.).

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или несколько компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2.).

Ингибиторы транспортного белка

Аторвастатин является субстратом транспортеров ферментов печени (см. раздел 5.2.).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводило к повышению уровня системного воздействия аторвастатина (увеличение показателя AUC в 8,7 раза) (см. раздел 5.2.). Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (МЛУ1) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), а также изофермента CYP3A4, следовательно, он повышает уровень системного воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2.).

Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и BCRP, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2.).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел 5.2.). Летермовир является ингибитором транспортеров простагландина, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он усиливает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел 4.2.).

Величина опосредованных лекарственных взаимодействий изофермента CYP3A и транспортеров OATP1B1/1B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром одновременно с циклоспорином.

Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и BCRP, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Препарат Аторвастатин-АЛСИ следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

4.2.).

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, рифампицином или препаратами Зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 5.2.). Однако, влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.

Антациды

Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и/или алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови (изменение AUC: 0,66), однако степень снижения концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови при этом не изменялась.

Феназон

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами системы цитохрома, не ожидается.

Колестипол

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась (изменение AUC: 0,74), однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

Дигоксин

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако, при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг в сутки концентрация дигоксина увеличивалась (изменение AUC: 1,15). Пациентам, получающим дигоксин одновременно с аторвастатином, требуется соответствующее наблюдение.

Азитромицин

При одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Пероральные контрацептивные препараты

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивных препаратов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона (изменение AUC: 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC: 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептивного препарата для женщин, принимающих аторвастатин.

Терфенадин

При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

Варфарин

В клиническом исследовании у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки приводило к небольшому увеличению протромбинового времени, приблизительно на 1,7 секунды в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и регулярно – в период терапии, чтобы предотвратить его значительное изменение. Как только показатель протромбинового времени стабилизируется, его контроль можно проводить также, как рекомендуется для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует проводить по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами.

Колхицин

Несмотря на то, что исследования одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.

Амлодипин

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1,18) в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Фузидовая кислота

Во время постмаркетинговых исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых применение фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой (например, для лечения тяжелых инфекций), необходимость одновременного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и осуществляться под строгим наблюдением врача. Пациент должен быть предупрежден о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью при появлении таких симптомов как мышечная слабость, чувствительность или боль.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях аторвастатин применяли одновременно с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено, исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, а также комбинации фосампренавира с ритонавиром и нелфинавиром), ингибиторами протеазы вируса гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	**Аторвастатин**		
	Доза (мг)	**Изменение AUC&**	**Изменение C_{max}&**
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 8,7 раза	↑ в 10,7 раза
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 9,4 раза	↑ в 8,6 раза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Препарат, дозировка	**Аторвастатин**		
	Доза (мг)	**Изменение AUC[&]**	**Изменение C_{max}[&]**
Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	↑ в 8,3 раза	↑ в 22,0 раза
Телапревир 750 мг каждые 8 часов, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 раза
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 5,9 раза	↑ в 4,7 раза
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней	↑ в 4,5 раза	↑ в 5,4 раза
Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней****	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	↑ в 4,3 раза
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,4 раза	↑ в 2,2 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ в 3,3 раза	↑ в 1,2 раза
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 3,29 раза	↑ в 2,17 раза
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,3 раза	↑ в 2,7 раза
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	↑ в 2,8 раза
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	↑ в 4,0 раза
Симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,12 раза	↑ в 1,7 раза
Элбасвир в дозе 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, в течение 13 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,95 раза	↑ в 4,3 раза
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ в 1,74 раза	↑ в 2,2 раза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Препарат, дозировка	**Аторвастатин**		
	Доза (мг)	**Изменение AUC&**	**Изменение C_{max}&**
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,51 раза	↑ в 1,00 раза
Грейпфрутовый сок 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ в 1,37 раза	↑ в 1,16 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,35 раза	↓ в 1,00 раза
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ в 1,33 раза	↑ в 1,38 раза
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ в 1,18 раза	↑ в 0,91 раза
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение)***	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↑ в 1,02 раза
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель	↓ в 1,00 раза	↓ в 0,89 раза
Колестипол 10 мг 2 раза в сутки, в течение 24 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 8 недель	Не установлено	↓ в 0,74** раза
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз в сутки, в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	↓ в 0,66 раза	↓ в 0,67 раза
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, в течение 14 дней	10 мг, в течение 3 дней	↓ в 0,59 раза	↓ в 1,01 раза
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием)***	40 мг, однократно	↓ в 0,2 раза	↓ в 0,6 раза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

& Представлено отношение типов терапии (одновременное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

* При значительном потреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл–1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 2,5 раз) и/или C_{max} (до 1,71 раза).

** На основании образца, взятого однократно через 8–16 часов после приема препарата.

*** Так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин одновременно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

**** Дозы саквинавира/ритонавира, применявшиеся в данном исследовании отличаются от дозировок, которые используются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	**Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка**		
	Препарат/Доза (мг)	**Изменение AUC&**	**Изменение C_{max}&**
80 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	Антипирин, 600 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↓ в 0,89 раза
80 мг один раз в сутки, в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, в течение 20 дней	↑ в 1,15 раза	↑ в 1,20 раза
40 мг один раз в сутки, в течение 22 дней	Пероральные контрацептивные препараты 1 раз в сутки, в течение 2 месяцев - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ в 1,28 раза	↑ в 1,23 раза
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	↑ в 1,08 раза	↑ в 0,96 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↓ в 0,73 раза	↓ в 0,82 раза
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↑ в 0,99 раза	↑ в 0,94 раза

& Представлено отношение типов терапии (одновременное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции (см. раздел 4.3.).

Беременность

Препарат Аторвастатин-АЛСИ противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Среди беременных женщин контролируемые клинические исследования с аторвастатином не проводились. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после внутриутробного воздействия на плод ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию.

При приеме аторвастатина беременной женщиной возможно снижение у плода уровня мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, отмена гиполипидемических лекарственных средств во время беременности оказывает лишь незначительное влияние на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

В связи с этим, препарат Аторвастатин-АЛСИ не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность, или при подозрении на беременность. Необходимо отменить прием препарата Аторвастатин-АЛСИ на время беременности или до установления отсутствия беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Препарат Аторвастатин-АЛСИ противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, выводится ли аторвастатин и его метаболиты с грудным молоком у человека. В исследованиях на крысах концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска нежелательных реакций у грудных детей.

Фертильность

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность у самцов либо самок.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о влиянии аторвастатина на способность управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Препарат Аторвастатин-АЛСИ обычно хорошо переносится; нежелательные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Инфекции и инвазии:

Часто – назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Часто – аллергические реакции.

Очень редко – анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания:

Часто – гипергликемия.

Нечасто – гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

Частота неизвестна – сахарный диабет (частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска [концентрация глюкозы крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м^2, повышенная концентрация ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе]).

Психические нарушения:

Нечасто – «кошмарные» сновидения, бессонница.

Частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто – головная боль.

Нечасто – головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия.

Редко – периферическая нейропатия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Частота неизвестна – потеря или снижение памяти.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто – возникновение «пелены» перед глазами.

Редко – нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Нечасто – шум в ушах.

Очень редко – потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто – боль в горле, носовое кровотечение.

Частота неизвестна – единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении).

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто – запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея.

Нечасто – рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто – гепатит.

Редко – холестаз.

Очень редко – почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто – крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, аллопеция.

Редко – ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Часто – миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли.

Нечасто – боль в шее, мышечная слабость.

Редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия), разрыв мышцы.

Очень редко – волчаночноподобный синдром.

Частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень редко – вторичная почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Нечасто – импотенция.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Очень редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечасто – недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто – отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ) в плазме крови, повышение активности сывороточной КФК.

Нечасто – лейкоцитурия.

Частота неизвестна – повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1).

Дети

Нежелательные реакции, связанные с приемом аторвастатина по частоте развития, не отличались от реакций на фоне приема плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

У детей в возрасте от 10 до 17 лет, получавших лечение аторвастатином, отмечался профиль нежелательных реакций, аналогичный таковому у пациентов, получавших плацебо, при этом наиболее часто встречавшимися в обеих группах нежелательными реакциями, независимо от оценки причинно-следственной связи, были инфекции. В 3-летнем исследовании не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание (согласно оценке общего созревания и развития, оценке стадий полового созревания по Таннеру и измерению роста и массы тела). Профиль безопасности и переносимости аторвастатина у детей был аналогичен известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых.

База клинических данных по безопасности включает данные 520 детей, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были в возрасте младше 6 лет, 121 пациент – в возрасте от 6 до 9 лет и 392 пациента находились в возрасте от 10 до 17 лет. На основании имеющихся данных частота развития, вид и степень тяжести нежелательных реакций у детей аналогичны таковым у взрослых.

При применении отдельных статинов наблюдались следующие нежелательные реакции:

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- в исключительных случаях, особенно при длительной терапии, интерстициальная болезнь легких (см. раздел 4.4.);
- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м^2, повышенная концентрация ТГ в плазме крови, имеющаяся артериальная гипертензия).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза-риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Лечение

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом Аторвастатин-АЛСИ нет. В случае передозировки при необходимости следует проводить симптоматическое лечение. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать сывороточную активность КФК. Поскольку аторвастатин активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство, ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: С10АА05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая ХС. Синтетическое гиполипидемическое средство.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

снижает концентрацию в плазме крови общего ХС, ХС-ЛПНП и апо-В, а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и ТГ, вызывает повышение сывороточной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Аторвастатин снижает концентрацию ХС и ХС-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез ХС в печени и увеличивая число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ХС-ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование ХС-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает концентрацию ХС-ЛПНП в плазме крови у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин в дозах от 10 мг до 80 мг снижает концентрацию ХС на 30–46 %, ХС-ЛПНП – на 41–61 %, апо-В – на 34–50 % и ТГ – на 14–33 %. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, апо-В, ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛППП).

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови при лечении аторвастатином (10–80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1–8,7 % и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29–44 %, и 37–55 % соответственно.

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16 % после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26 % (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП в плазме крови аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с ИМ без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин и женщин, а также у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет).

Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

аторвастатина, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел 4.2.).

Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает относительный риск развития коронарных осложнений (ишемической болезни сердца (ИБС) с летальным исходом и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) на 36 %, общие сердечно-сосудистые осложнения на 29 %, фатальный и нефатальный инсульт на 26 % (исследование аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и факторами риска (ASCOT LLA)).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает относительный риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений (фатальный и нефатальный ИМ, безболевая ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры реваскуляризации, инсульт) на 37 %, ИМ (фатальный и нефатальный) на 42 %, инсульт (фатальный и нефатальный) на 48 % вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП (исследование применения аторвастатина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (CARDS)).

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг в сутки приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 1,8 месяца терапии (исследование обратного развития коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

Повторный инсульт

Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или ТИА без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации ХС в плазме крови (SPARCL)) на 16 % по сравнению с плацебо. При этом значительно снижается риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечается у всех групп пациентов, кроме той, куда вошли пациенты с первичным или повторным геморрагическим инсультом.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

относительный риск развития больших сердечно-сосудистых событий на 22 %, нефатального ИМ (не связанного с процедурами реваскуляризации) на 22 %, фатального и нефатального инсульта на 25 % (сравнение высокоинтенсивной терапии аторвастатином и терапии умеренной интенсивности у пациентов с ИБС (по данным исследования TNT – лечение до достижения новых целевых концентраций липидов в плазме крови)).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации ($ТС_{max}$) в плазме крови составляет 1–2 часа. У женщин максимальная концентрация аторвастатина ($С_{max}$) на 20 % выше, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 10% меньше, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95–99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность – около 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 % и 9 % соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения $С_{max}$ и AUC), однако снижение концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже ($С_{max}$ и AUC – примерно на 30 %), чем после приема в утреннее время, снижение концентрации ХС-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови – не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Биотрансформация

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов β-окисления. В условиях *in vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым у аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел 4.5.).

Элиминация

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 часов, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70 % определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20–30 часов благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OATP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат эффлюксных транспортеров МЛУ1 и BCRP, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и печеночный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации аторвастатина в плазме крови у пациентов старше 65 лет выше (C_{max} – примерно на 40 %, AUC – примерно на 30 %), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата, а также в достижении целей гиполипидемической терапии у пациентов пожилого возраста, по сравнению с общей популяцией, не выявлено.

Дети и подростки

В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6–17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией ХС-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в лекарственной форме – жевательные таблетки 5 мг или 10 мг или таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки соответственно. Единственной значительной ковариатой в фармакокинетической модели популяции,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХС-ЛПНП и ХС.

Пол

Концентрации аторвастатина в плазме крови у женщин отличаются от аналогичных показателей у мужчин (примерно на 20 % выше для C_{max} и на 10 % ниже для AUC). Однако, каких-либо клинически значимых различий в действии на липиды между мужчинами и женщинами не наблюдалось.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 4.2.).

Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность

Концентрация препарата значительно повышается (C_{max} – примерно в 16 раз, AUC – примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд- Пью) (см. раздел 4.3.).

Полиморфизм SLCO1B1

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (c.521TT). У таких пациентов также может наблюдаться нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Кальция карбонат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Целлюлоза микрокристаллическая

Готовая смесь крахмалов (крахмал кукурузный – 90 %, крахмал прежелатинизированный – 10 %)

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Тальк

Магния стеарат

Оболочка таблетки:

Готовая смесь для приготовления пленочной оболочки желтая, содержащая:

поливиниловый спирт

макрогол (полиэтиленгликоль)

тальк

титана диоксид

краситель железа оксид желтый

краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 5 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2023 № 11879
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

117335, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 58

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Адрес эл. почты: info@alsi.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

117335, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 58

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Адрес эл. почты: info@alsi.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аторвастатин-АЛСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (https://eec.eaeunion.org).