

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин.

АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 10,85 мг аторвастатина кальция (в пересчете на аторвастатин 10 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 32,05 мг, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 21,69 мг аторвастатина кальция (в пересчете на аторвастатин 20 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 64,11 мг, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 43,38 мг аторвастатина кальция (в пересчете на аторвастатин 40 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 128,22 мг, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки с пленочным покрытием.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Гиперхолестеринемия:

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенной концентрации общего холестерина, ХС-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей

в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно, тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен;

- для снижения повышенного общего холестерина, 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 ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в процедуре реваскуляризации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом лечения препаратом АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания.

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

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

Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

В начале лечения и/или во время повышения дозы аторвастатина 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 аторвастатина 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 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 сочетать секвестранты желчных кислот с приемом 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.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибрентасвир доза аторвастатина не должна превышать 10 мг/сутки.

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром совместно с циклоспорином.

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 гепатита С (боцепревиром, элбасвиром/гразопревиром, симепревиром), кларитромицином, итраконазолом и летермовиром. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с аторвастатином. Рекомендуется провести соответствующую клиническую оценку и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина (см. разделы 4.4., 4.5.).

Дети и подростки

Применение у детей 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 сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости.

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с недостаточностью функции печени

При недостаточности функции печени дозу аторвастатина необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Пациенты с недостаточностью функции почек

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

Способ применения

Препарат принимают внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к аторвастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- заболевание печени в активной фазе (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);
- повышение активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- одновременное применение с фузидовой кислотой;
- применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- 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);

— дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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. 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 препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 % соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз 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 аторвастатина 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, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА (см. раздел 4.8.).

Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества 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 аторвастатина (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 активности КФК (более чем в

10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию atorvastатином следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию atorvastатина (см. раздел 4.5. и 5.2.). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации atorvastатина. Применяя atorvastатин в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС, ингибиторами неструктурного белка вирусного гепатита С (NS5A/NS5B), летермовиrom или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), врач должен тщательно взвесить ожидаемую 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 использование atorvastатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена atorvastатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел 4.5.).

Зарегистрированы очень редкие сообщения о развитии иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами (см. раздел 4.8.). ИОНМ клинически характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами, наличием антител к HMG CoA редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов.

До начала лечения

Atorvastатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начала терапии atorvastатином:

- 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 значительных количествах;
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза;
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5.).

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

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

При применении аторвастатина, 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 тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию аторвастатином 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 4 731 пациентов без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг 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 в дозе 80 мг/сут, было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204) (см. раздел 5.1.).

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 развиваться 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 натошак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными 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 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 (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1) и концентрации глюкозы в плазме крови натошак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Миастении

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие de novo или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). В случае возникновения или

утяжеления симптомов миастении прием препарата АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Вспомогательные вещества

Препарат АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия 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/сутки) или ингибиторов изофермента *CYP3A4*/транспортного белка (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств - производных азола) повышается риск миопатии (см. разделы 4.2., 4.4.).

Ингибиторы изофермента *CYP3A4*

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом *CYP3A4*, совместное 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*.

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* (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и другие). 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 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.

Гемфиброзил/фибраты

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

Эзетимиб

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

Эритромицин/klarитромицин

При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или klarитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел 4.2.).

Ингибиторы протеаз

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

Дилтиазем

Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено.

Итраконазол

Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина.

Грейпфрутовый сок

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

Ингибиторы транспортного белка

Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени.

Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7).

Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (*OATP1B1*), *OATP1B3*, протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (МЛУ1) и белка резистентности рака молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина.

Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2.).

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

Совместное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29).

Летермовир является ингибитором транспортеров P-gp, 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 CYP3A и *OATP1B1/1B3* на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром совместно с циклоспорином.

Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами *OATP1B1*, *OATP1B3*, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел 4.2.).

Индукторы изофермента CYP3A4

Совместное 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. 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 алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови (изменение AUC: 0,66), однако степень снижения концентрации ХС-ЛПНП при этом не изменялась.

Феназон

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами 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). Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.

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.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение концентрации норэтистерона (изменение AUC: 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC: 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей 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 при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки, приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 секунд 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 достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить так же, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести 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 испытуемых совместное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1,18).

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 использование 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 совместного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании 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, фосампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы 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.

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза, мг	Изменение AUC ¹	Изменение C _{max} ¹
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, 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

Препарат, дозировка			
	Доза, мг	Изменение AUC ¹	Изменение C _{max} ¹
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 раза
Телапревир 750 мг каждые 8 часов, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 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
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 2,3 раза	↑ в 2,7 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
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
Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней ²	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 3,9 раза	↑ в 4,3 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
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 1,20 раза
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 3,29 раза	↑ в 2,17 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

Препарат, дозировка			
	Доза, мг	Изменение AUC ¹	Изменение C _{max} ¹
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
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ в 1,37 раза	↑ в 1,16 раза
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, в течение 28 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,51 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
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 7 дней (одновременное применение)***	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием)***	40 мг, однократно	↓ в 0,20 раза	↓ в 0,60 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,35 раза	↓ в 1,00 раза
Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↑ в 1,02 раза

¹Представлено отношение типов терапии (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

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

**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.

²Дозы 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 1 раз в сутки, в течение 15 дней	Антипирин, 600 мг, однократно	↑ в 1,03 раза	↓ в 0,89 раза
80 мг 1 раз в сутки, в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки, в течение 20 дней	↑ в 1,15 раза	↑ в 1,20 раза
40 мг 1 раз в сутки, в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы один 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 1 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 1 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 (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Аторвастатин противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

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

При приеме аторвастатина беременной женщиной возможно снижение у плода уровней 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, аторвастатин не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность, или при подозрении на беременность. Необходимо отменить прием аторвастатина на время беременности или до установления отсутствия беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко у человека. В исследованиях на крысах концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. По причине развития риска серьезных побочных эффектов, женщины, принимающие аторвастатин, должны прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3.).

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Данных о влиянии аторвастатина на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Аторвастатин обычно хорошо переносится. Побочные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Резюме нежелательных реакций

Побочные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: «часто» ($\geq 1/100$ — $< 1/10$); «нечасто» ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$); «редко» ($\geq 1/10000$ — $< 1/1000$); «очень редко» ($< 1/10000$); «частота неизвестна» (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто — назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко — тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто — аллергические реакции; очень редко - анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ 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 в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Нарушения со стороны психики

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; частота неизвестна — потеря или снижение памяти, миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто — возникновение «пелены» перед глазами; редко — нарушения зрения, частота неизвестна — глазная миастения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

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).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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 — печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто — крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, алоpecia; редко — ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто — миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли; нечасто — боль в шее, мышечная слабость; редко — миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия); частота неизвестна — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто — импотенция; очень редко — гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Часто — отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК); нечасто — лейкоцитурия; частота неизвестна — повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1).

Дети

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

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет, которые лечились аторвастатином, имели профиль побочных эффектов, который обычно соответствовал пациенту, получавшему плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами, которые наблюдались независимо от оценки причинно-следственных связей в обеих группах, были инфекции. В ходе 3-летнего исследования для оценки общего созревания и развития, стадии по Таннеру, а также измерения роста и веса, не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков в основном соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов.

База данных по клинической безопасности также включает в себя данные, полученные от 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин. Из них: 7 пациентов были 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, тип и степень тяжести побочных эффектов у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых.

Описание отдельных нежелательных реакций

При применении отдельных статинов наблюдались следующие нежелательные побочные эффекты:

- 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 (сахар в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенные уровни содержания триглицеридов, имеющаяся гипертония).

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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Телефон: +7 800 550 99 03, +7-499-578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru.

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>.

4.9. Передозировка

В случае передозировки аторвастатином терапия пациента должна быть симптоматической, по мере необходимости следует проводить поддерживающую терапию. Необходимо контролировать показатели активности «печеночных» трансаминаз и КФК.

Гемодиализ не эффективен (аторвастатин на 98 % связывается с белками плазмы крови).

Специфического антидота от передозировки аторвастатина нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10AA05

Механизм действия

Аторвастатин - селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат — предшественник стероидов, включая холестерин. Синтетическое гиполипидемическое средство.

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

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и

триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

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 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 холестерина, 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 гиперлипидемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП 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 холестерин/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29–44 % и 37–55 % соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

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 аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет).

Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой 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 нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 36 %, общих сердечно-сосудистых осложнений на 29 %, фатального и нефатального инсульта на 26 % (исследование аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией 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 (фатального и нефатального) на 42 %, инсульта (фатального и нефатального) на 48 % вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП (исследование аторвастатина при сахарном диабете 2 типа (CARDS)).

Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг/сут 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 транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации холестерина (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 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)).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови составляет 1–2 часа. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (C_{max}) на 20 % выше, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) - на 10 % ниже, 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 C_{max} и AUC), однако снижение ХС-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (C_{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 литр. Связь с белками плазмы крови не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, то есть аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Биотрансформация

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов β -окисления. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70 % снижения

активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих 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 транспортеров оттока МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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, или достижении целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено.

Дети

В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией холестерина-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 мг или 10 мг

или таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки соответственно. Единственной значительной ковариатой в фармакокинетической модели популяции, 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.

Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие 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.

Недостаточность функции печени

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 ГМК-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). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция карбонат

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Гипромеллоза

Кальция стеарат

Состав пленочной оболочки:

Гипромеллоза

Макрогол

Титана диоксид (Е 171)

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить контурную ячейковую упаковку или банку в пачке, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Форма выпуска и упаковка

Для дозировки 10 мг, 20 мг

По 10 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку из полимерных материалов, укупоренную крышкой с уплотняющим элементом и компенсатором полимерным.

3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток или 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Для дозировки 40 мг

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

По 30 таблеток в банку из полимерных материалов, укупоренную крышкой с уплотняющим элементом и компенсатором полимерным.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Авексима», Россия

125284, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 258-45-28

Электронный адрес: info@avexima.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АТОРВАСТАТИН АВЕКСИМА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org>.