

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

Аторвастатин Санофи, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Аторвастатин Санофи, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Аторвастатин Санофи, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: аторвастатин.

Аторвастатин Санофи, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 10,823 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 11,99 мг (см. разделы 4.3, 4.4.)

Аторвастатин Санофи, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 21,647 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 23,980 мг (см. разделы 4.3, 4.4.)

Аторвастатин Санофи, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата – 43,294 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 47,960 мг (см. разделы 4.3, 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Аторвастатин Санофи, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Вид на изломе: белого цвета.

Аторвастатин Санофи, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки от светло-желтого до желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Вид на изломе: белого цвета.

Аторвастатин Санофи, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки от желтого до оранжевого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Вид на изломе: белого цвета.

#### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

##### **4.1 Показания к применению**

- Гиперхолестеринемия:
  - в качестве дополнения к диете для снижения повышенной концентрации общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В (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 (тип IIa и тип IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы терапии недостаточен;
  - для снижения повышенного общего ХС и ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам терапии (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы терапии 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 болезнью сердца (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 Санофи 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 варьирует 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 препарата 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.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

##### *Пожилые пациенты*

Различий в терапевтической эффективности и безопасности аторвастатина у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется

(см. раздел 5.2).

#### *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 в 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 (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицин, итраконазол и летермовир. 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

#### *Применение у детей в возрасте с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии*

Рекомендуемая начальная доза составляет 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.

#### Способ введения

Внутрь. Принимать 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.
- 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.
- Период грудного вскармливания.

- 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.
- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

- у пациентов, злоупотребляющих алкоголем;
- у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени;
- у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза (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, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (например, взаимодействия с другими лекарственными средствами)).

##### Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении препарата Аторвастатин Санофи отмечалось умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [ВГН]) активности «печеночных» трансаминаз АЛТ и АСТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших препарат Аторвастатин Санофи. 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 препарата Аторвастатин Санофи, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата

Аторвастатин Санофи в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 и 12 недель после начала приема препарата Аторвастатин Санофи 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 АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Аторвастатин Санофи (см. раздел 4.8). Препарат Аторвастатин Санофи следует применять с осторожностью у пациентов, которые употребляют 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 препарата Аторвастатин Санофи (см. раздел 4.3).

#### Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших препарат Аторвастатин Санофи, отмечалась миалгия (см. раздел 4.8). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) (более чем в 10 раз по сравнению с ВГН). Терапию препаратом Аторвастатин Санофи 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 аторвастатина (см. разделы 4.5, 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 аторвастатина. Применяя препарат Аторвастатин Санофи в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС, ингибиторами неструктурного белка вирусного гепатита С (NS5A/NS5B), летермовиром или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), 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 применение аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторинговое не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел 4.5).

Зарегистрированы очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. Клинически ИОНМ характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами, наличием антител к ГМГ-КоА-редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов.

- *До начала лечения*

Препарат Аторвастатин Санофи следует назначать с осторожностью пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить перед началом лечения аторвастатином в следующих случаях:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные заболевания в личном или семейном анамнезе;
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань;
- заболевания печени в анамнезе и/или употребление алкоголя в значительных количествах в анамнезе;
- 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 увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови, например, при лекарственном взаимодействии (см. раздел 4.5).

В таких случаях следует проводить оценку соотношения «польза - риск» и проводить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

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

При применении препарата Аторвастатин Санофи, 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 препаратом Аторвастатин Санофи следует временно прекратить или полностью отменить. Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении болей, судорог или слабости в мышцах, 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 в дозе 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).

#### Сахарный диабет

Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови (в том числе натощак) и гликированного гемоглобина (Hb1), 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 натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, 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

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины), особенно при длительной терапии, были зарегистрированы единичные случаи возникновения интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких терапию препаратом Аторвастатин Санофи следует прекратить.

#### Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)

При терапии препаратом Аторвастатин Санофи сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и проводить тщательное наблюдение за их состоянием. Необходимо прекратить терапию при первом появлении кожной сыпи, очагов поражения слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности кожи.

#### Миастения гравис

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие de novo или усугубляли ранее существовавшую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). Применение препарата Аторвастатин Санофи следует прекратить в случае возникновения или утяжеления симптомов миастении. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы.

#### Контроль активности КФК

Определение активности КФК не следует проводить после физических нагрузок или при наличии любой вероятной альтернативной причины повышения ее показателей, так как это затрудняет интерпретацию результатов теста. Если исходные показатели активности КФК значительно повышены (более чем в 5 раз выше ВГН), следует провести повторный анализ через 5-7 дней, чтобы подтвердить результаты.

#### Вспомогательные вещества

Препарат Аторвастатин Санофи содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, прием препарата Аторвастатин Санофи противопоказан.

#### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы 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 развития 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. По возможности следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов 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. Повышенный риск развития миопатии наблюдается при применении эритромицина в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и аторвастатина не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4, и совместное применение с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина в плазме крови. 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*

Монотерапия фибратами иногда сопровождается возникновением нежелательных реакций со стороны скелетной мускулатуры, в том числе рабдомиолиза. Риск развития таких реакций повышается при одновременном применении фибратов и аторвастатина. Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, следует применять минимальную эффективную дозу аторвастатина, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов.

### *Эзетимиб*

Монотерапия эзетимибом сопровождается возникновением нежелательных реакций со стороны скелетной мускулатуры, в том числе рабдомиолиза. Риск развития таких реакций повышается при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, следует применять минимальную эффективную дозу аторвастатина и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента.

### *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.

### *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 (см. раздел 5.2).

### *Циметидин*

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

### *Итраконазол*

Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина (см. раздел 5.2).

### *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 транспортных белков*

Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени.

Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сутки 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 летермовиrom совместно с циклоспорином.

Элбасвир и grazoprevir 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*

Одновременное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (например, эфавирензом, рифампицином или препаратами зверобоя продырявленного) может привести к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойного механизма взаимодействия с рифампицином (индукция изофермента CYP3A4 и ингибирование транспортера «печеночного» захвата OATP1B1) рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина сопровождался

значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови. Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и в случае, если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов, следует вести тщательное наблюдение за эффективностью 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*

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови снижалась (изменение AUC: 0,74) при одновременном применении аторвастатина с колестиполом. Однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестиполом 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/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*

Одновременное применение 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 женщин, принимающих препарат Аторвастатин Санофи.

#### *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, но затем в течение 15 дней терапии аторвастатином этот показатель возвращался к норме. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определять 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 отмечается стабилизация протромбинового времени, его контроль можно проводить также, 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 взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, сообщалось о случаях развития миопатии при одновременном применении аторвастатина и колхицина. Следует соблюдать осторожность при назначении аторвастатина с колхицином.

### *Амлодипин*

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

### *Фузидовая кислота*

Во время пострегистрационных 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

Таблица 1: Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина при одновременном применении.

| Препарат, одновременно применяемый с аторвастатином, дозировка            | Аторвастатин                |                            |                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                           | Доза (мг)                   | Изменение AUC <sup>1</sup> | Изменение C <sub>max</sub> <sup>1</sup> |
| Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза                                | 10 мг 1 раз в сут, 28 дней  | ↑ в 8,7 раза               | ↑ в 10,7 раза                           |
| Типранавир 500 мг 2 раза в сут/ритонавир 200 мг 2 раза в сут, 7 дней      | 10 мг однократно            | ↑ в 9,4 раза               | ↑ в 8,6 раза                            |
| Глекапревир 400 мг 1 раз в сут/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут, 7 дней    | 10 мг 1 раз в сутки, 7 дней | ↑ в 8,3 раза               | ↑ в 22,0 раза                           |
| Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней                                 | 20 мг однократно            | ↑ в 7,9 раза               | ↑ в 10,6 раза                           |
| Элбасвир в дозе 50 мг 1 раз в сут/гразопревир 200 мг 1 раз в сут, 13 дней | 10 мг однократно            | ↑ в 1,95 раза              | ↑ в 4,3 раза                            |
| Боцепревир 800 мг 3 раза в сут, 7 дней                                    | 40 мг однократно            | ↑ в 2,3 раза               | ↑ в 2,7 раза                            |
| Симепревир в дозе 150 мг 1 раз в сут, 10 дней                             | 40 мг однократно            | ↑ в 2,12 раза              | ↑ в 1,7 раза                            |
| Лопинавир 400 мг 2 раза в сут/ритонавир 100 мг 2 раза в сут 14 дней       | 20 мг 1 раз в сут, 4 дня    | ↑ в 5,9 раза               | ↑ в 4,7 раза                            |

|                                                                                           |                             |                |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------------|
| <sup>5</sup> Саквинавир 400 мг 2 раза в сут/ритонавир 400 мг 2 раза в сут, 15 дней        | 40 мг 1 раз в сут, 4 дня    | ↑ в 3,9 раза   | ↑ в 4,3 раза               |
| Кларитромицин 500 мг 2 раза в сут, 9 дней                                                 | 80 мг 1 раз в сут, 8 дней   | ↑ в 4,5 раза   | ↑ в 5,4 раза               |
| Дарунавир 300 мг 2 раза в сут/ритонавир 100 мг 2 раза в сут, 9 дней                       | 10 мг 1 раз в сут, 4 дня    | ↑ в 3,4 раза   | ↑ в 2,2 раза               |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сут, 4 дня                                                     | 40 мг однократно            | ↑ в 3,3 раза   | ↑ в 1,2 раза               |
| Летермовир 480 мг 1 раз в сут, 10 дней                                                    | 20 мг однократно            | ↑ в 3,29 раза  | ↑ в 2,17 раза              |
| Фосампренавир 700 мг 2 раза в сут/ритонавир 100 мг 2 раза в сут, 14 дней                  | 10 мг 1 раз в сут, 4 дня    | ↑ в 2,5 раза   | ↑ в 2,8 раза               |
| Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сут, 14 дней                                               | 10 мг 1 раз в сут, 4 дня    | ↑ в 2,3 раза   | ↑ в 4,0 раза               |
| Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сут, 14 дней                                                  | 10 мг 1 раз в сут, 28 дней  | ↑ в 1,74 раза  | ↑ в 2,2 раза               |
| Грейпфрутовый сок 240 мл 1 раз в сут <sup>2</sup>                                         | 40 мг однократно            | ↑ в 1,37 раза  | ↑ в 1,16 раза              |
| Дилтиазем 240 мг 1 раз в сут, 28 дней                                                     | 40 мг однократно            | ↑ в 1,51 раза  | ↑ в 1,00 раза              |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сут, 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 сут, 2 недели                                                   | 10 мг 1 раз в сут, 2 недели | ↓ в 1,00 раза  | ↓ в 0,89 раза              |
| Колестипол 10 г 2 раза в сут, 24 недель                                                   | 40 мг 1 раз в сут, 8 недель | не установлено | ↓ в 0,74 <sup>3</sup> раза |
| Суспензии антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксиды, 30 мл 4 раза в сут, 17 дней | 10 мг 1 раз в сут, 15 дней  | ↓ в 0,66 раза  | ↓ в 0,67 раза              |
| Эфавиренз 600 мг 1 раз в сут, 14 дней                                                     | 10 мг, 3 дня                | ↓ в 0,59 раза  | ↓ в 1,01 раза              |
| Рифампицин 600 мг 1 раз в сут, 7 дней (одновременный прием) <sup>4</sup>                  | 40 мг однократно            | ↑ в 1,12 раза  | ↑ в 2,9 раза               |
| Рифампицин 600 мг 1 раз в сут, 5 дней (раздельный прием) <sup>4</sup>                     | 40 мг однократно            | ↓ в 0,20 раза  | ↓ в 0,60 раза              |
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут, 7 дней                                                   | 40 мг однократно            | ↑ в 1,35 раза  | ↓ в 1,00 раза              |
| Фенофибрат 160 мг 1 раз в сут, 7 дней                                                     | 40 мг однократно            | ↑ в 1,03 раза  | ↑ в 1,02 раза              |

<sup>1</sup> Представлено отношение типов терапии (одновременное применение лекарственного препарата с аторвастатином в сравнении с монотерапией аторвастатином).

<sup>2</sup> При значительном потреблении грейпфрутового сока ( $\geq 750$ -1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC аторвастатина (до 2,5) и/или  $C_{\max}$  (до 1,71).

<sup>3</sup> Отношение на основе одного образца, взятого через 8-16 ч после применения.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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

Таблица 2: Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных препаратов

| Аторвастатин               | Препарат, одновременно применяемый с аторвастатином, дозировка                                   |                |                              |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|
|                            | Препарат/Доза (мг)                                                                               | Изменение AUC* | Изменение C <sub>max</sub> * |
| 80 мг 1 раз в сут, 15 дней | Феназон, 600 мг однократно                                                                       | ↑ в 1,03 раза  | ↓ в 0,89 раза                |
| 80 мг 1 раз в сут, 10 дней | Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сут, 20 дней                                                            | ↑ в 1,15 раза  | ↑ в 1,20 раза                |
| 40 мг 1 раз в сут, 22 дня  | Пероральный контрацептив 1 раз в сут, 2 месяца<br>- норэтиндрон 1 мг<br>- этинилэстрадиол 35 мкг | ↑ в 1,28 раза  | ↑ в 1,23 раза                |
| 10 мг, однократно          | Типранавир 500 мг 2 раза в сут/ритонавир 200 мг 2 раза в сут, 7 дней                             | ↑ в 1,08 раза  | ↑ в 0,96 раза                |
| 10 мг 1 раз в сут, 4 дня   | Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сут, 14 дней                                                      | ↓ в 0,73 раза  | ↓ в 0,82 раза                |
| 10 мг 1 раз в сут, 4 дня   | Фосампренавир 700 мг 2 раза в сут/ритонавир 100 мг 2 раза в сут, 14 дней                         | ↑ в 0,99 раза  | ↑ в 0,94 раза                |

\* Представляет отношение разных видов терапии (одновременное применение лекарственного препарата и аторвастатина в сравнении с монотерапией аторвастатином).

## 4.6 Фертильность, беременность и лактация

### Беременность

Применение аторвастатина противопоказано во время беременности.

Применение аторвастатина у женщин с детородным потенциалом возможно только в случае использования надежных методов контрацепции и обязательного информирования пациентки о возможном риске терапии для плода.

Безопасность применения у беременных женщин не установлена. Контролируемых клинических исследований по изучению применения аторвастатина у беременных не проводилось. Сообщалось о редких случаях врожденных аномалий развития плода в результате воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования, проведенные на животных, показали присутствие токсического воздействия аторвастатина на репродуктивную функцию.

Терапия беременной женщины аторвастатином может уменьшить образование мевалоната в клетках печени плода, который является предшественником холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращение применения

гиполипидемических лекарственных средств во время беременности должно оказывать незначительное влияние на отдаленный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

По этим причинам, аторвастатин не следует применять женщинам, которые планируют беременность и у которых нельзя исключить беременность. Терапию аторвастатином следует приостановить на период беременности или до тех пор, пока не будет установлено, что женщина не беременна.

#### Лактация

Применение аторвастатина противопоказано в период кормления грудью. Неизвестно, секретируются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко. У крыс концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови, аналогичны таковым в молоке. Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка женщины, принимающие аторвастатин, должны прекратить грудное вскармливание.

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Данные о влиянии аторвастатина на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Однако учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $\leq 1/10\ 000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

##### *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 со стороны 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  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов, 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, нарушения 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 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: печеночная недостаточность.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция.

Редко: ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*

Часто: миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, отек суставов, боли в спине, мышечно-скелетные боли.

Нечасто: боль в шее, мышечная слабость.

Редко: миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия).

Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Нечасто: эректильная дисфункция.

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 показателей функционального состояния печени (повышение АЛТ и АСТ), повышение активности сывороточной КФК.

Нечасто: лейкоцитурия.

Частота неизвестна: повышение концентрации гликированного гемоглобина (HbA1).

Дети

Профиль нежелательных реакций у детей в возрасте от 10 до 17 лет, получавших аторвастатин, в целом соответствовал профилю у пациентов, получавших плацебо, при этом наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимся в обеих группах, независимо от причинно-следственной связи, были инфекции. В ходе исследования продолжительностью 3 года, основанного на оценке общего созревания и развития, оценке стадии полового созревания по Таннеру и измерениях роста и массы тела, не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов.

База данных по клинической безопасности содержит данные о 520 пациентах детского возраста, получавших аторвастатин, из которых 7 пациентов были младше 6 лет, 121 пациент — в возрасте от 6 до 9 лет, 392 пациента — в возрасте от 10 до 17 лет.

На основании имеющихся данных, частота развития, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых.

При применении некоторых статинов сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций:

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- редкие случаи развития интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии;
- сахарный диабет: частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

#### 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

адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

## **4.9 Передозировка**

### Симптомы

В случае передозировки аторвастатина возможно развитие поражения печени (гепатотоксичность), миопатии и рабдомиолиза.

### Лечение

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 неэффективен (аторвастатин на 98% связывается с белками плазмы крови). Специфического антидота нет.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: C10AA05.

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови ХС, 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 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.

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 и 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 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. 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 (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 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 ч. У женщин максимальная концентрация аторвастатина ( $C_{max}$ ) на 20 % выше, 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 аторвастатитном 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 натошак. 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 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 р-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 кишечнo-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70 % определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 ч благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером ОАТР1В1 и ОАТР1В3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты ОАТР1В1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока множественной лекарственной устойчивости (МЛУ 1) 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 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  $\geq 4$  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 1 раз в сутки соответственно. Единственная значительная ковариата 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.

#### *Недостаточность функции почек*

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние 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 шкале 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). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

#### *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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Кальция карбонат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактозы моногидрат

Гипролоза низкозамещенная

Повидон K12

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

*Пленочная оболочка*

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид желтый

Лактозы моногидрат

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3 Срок годности (срок хранения)**

2 года.

#### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

#### **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 или 15 таблеток в блистере из ОПА/АI/ПВХ/АI. По 2, 3, 4, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

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

Особые требования отсутствуют.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия

АО «Санофи Россия»

адрес: 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

#### **7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(001683)-(РГ-RU)

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 17 января 2023

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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