

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

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин.

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит аторвастатина кальция тригидрат, эквивалентный 10 мг аторвастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит аторвастатина кальция тригидрат, эквивалентный 20 мг аторвастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Аторвастатин, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит аторвастатина кальция тригидрат, эквивалентный 40 мг аторвастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Аторвастатин, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит аторвастатина кальция тригидрат, эквивалентный 80 мг аторвастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

Аторвастатин, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На изломе ядро белого цвета.

Аторвастатин, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до светло-розового цвета. На изломе ядро белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Гиперхолестеринемия:
 - в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) и триглицеридов (ТГ) у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно типа IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен;
 - для снижения повышенного ХС, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез), или если такие методы лечения недоступны.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:
 - профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска;
 - вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью снижения смертности, инфарктов миокарда (ИМ), инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом лечения препаратом Аторвастатин 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 до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходной концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию.

Максимальная суточная доза препарата - 80 мг.

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

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Аторвастатин - 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 - 10 мг 1 раз 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 1 раз в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При недостаточности функции печени дозу препарата Аторвастатин 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендуется 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.

Способ применения

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 (ВГН) (см. раздел 4.6);

- беременность (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет);
- одновременное применение с фузидовой кислотой (см. раздел 4.5).

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)).

Особые указания

Влияние на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении препарата Аторвастатин отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших препарат Аторвастатин. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10, 20, 40 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, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата Аторвастатин в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 и 12 недель после начала применения препарата Аторвастатин или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует исследовать 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 ВГН сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Аторвастатин (см. раздел 4.8).

Препарат 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 препарата Аторвастатин (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 креатинфосфокиназы (КФК). Терапию препаратом Аторвастатин 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 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 аторвастатина. Применяя препарат Аторвастатин в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС 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 использование 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).

До начала лечения

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

- 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 взаимодействия 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 ВГН) не следует начинать терапию аторвастатином.

При применении препарата Аторвастатин, 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 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.

Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL)

В ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ИБС, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), на начальном этапе, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, была отмечена более высокая частота случаев развития геморрагического инсульта, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Повышенный риск особенно был замечен у пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе в начале исследования. У данной группы пациентов соотношение польза/риск при приеме аторвастатина в дозе 80 мг достаточно не определено, в связи с этим перед началом терапии следует тщательно оценить возможный риск развития геморрагического инсульта у таких пациентов.

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или 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 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 не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенная концентрация ТГ 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 натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

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 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 содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) или ингибиторов изофермента CYP3A4/транспортного белка (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств - производных азола) повышается риск миопатии (см. разделы 4.2 и 4.4).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку аторвастатин биотрансформируется 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, делагирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы аторвастатина.

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

При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки)

или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.

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

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или 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 приводит 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 (MLU1) 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, MLU1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел 4.2).

Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, MLU1 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, биотрансформирующимися 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/сут 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/сут и азитромицина в дозе 500 мг/сут концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение 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/сут, приводило к небольшому увеличению протромбинового времени (ПВ) 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 ПВ до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение ПВ. Как только отмечаются стабильные цифры ПВ, его контроль можно проводить также, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль ПВ следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатина не была связана с развитием кровотечения или изменениями ПВ 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 незначительному 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Таблица 1. Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Изменение C _{max} ^{&}
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг 1 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
Глекапревир 400 мг 1 раз в	10 мг 1 раз в сутки,	↑ в 8,3 раза	↑ в 22,00 раза

сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, в течение 7 дней	в течение 7 дней		
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ в 7,9 раза	↑ в 10,6 раза
Элбасвир 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 1 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	40 мг 1 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 1 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 1 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
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,5 раза	↑ в 2,8 раза

течение 14 дней			
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	↑ в 2,3 раза	↑ в 4,0 раза
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг 1 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 1 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 1 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 1 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) ¹	40 мг, однократно	↑ в 1,12 раза	↑ в 2,9 раза
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием) ¹	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

$C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови.

& Представлено 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 большее увеличение AUC (до 2,5) и/или $C_{\max}$ (до 1,71).

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

¹ Так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин одновременно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

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

Таблица 2. 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 1 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 1 раз в сутки, в течение 2 месяцев - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ в 1,28 раза	↑ в 1,23 раза
10 мг, однократно	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	↑ в 1,08 раза	↑ в 0,96 раза
10 мг 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	Фосампренавир 700 мг 2 раза в	↑ в 0,99 раза	↑ в 0,94 раза

течение 4 дней	сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в		
	сутки, в течение 14 дней		

& 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

Препарат 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, препарат Аторвастатин не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность или при подозрении на беременность. Необходимо отменить прием препарата Аторвастатин 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 нежелательных реакций женщины, принимающие препарат Аторвастатин, не должны кормить своих детей грудью (см. раздел 4.3). Применение препарата Аторвастатин противопоказано в период грудного вскармливания (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 работать с механизмами

Данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют. Однако учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 3. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	часто	назофарингит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	редко	тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	часто	аллергические реакции
	очень редко	анафилаксия
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	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, ИМТ > 30 кг/м ² , повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе)
Психические нарушения	нечасто	«кошмарные» сновидения, бессонница
	частота неизвестна	депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия
	редко	периферическая нейропатия
	частота неизвестна	потеря или снижение памяти, миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	возникновение «пелены» перед глазами
	редко	нарушение 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	вторичная печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	крапивница, кожный зуд, сыпь, алопеция
	редко	ангионевротический отек, буллезная

		сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли
	нечасто	боль в шее, мышечная слабость
	редко	миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия)
	частота неизвестна	иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	импотенция
	очень редко	гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные	часто	отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной КФК
	нечасто	лейкоцитурия
	частота неизвестна	повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1)

При применении отдельных статинов наблюдались следующие нежелательные реакции:

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- в исключительных случаях, особенно при длительной терапии, интерстициальная болезнь легких (см. раздел 4.4);
- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (сахар в

крови натошак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенные уровни содержания ТГ, имеющаяся гипертония).

Дети

Нежелательные 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 проходили лечение аторвастатином, имели профиль нежелательных реакций, который соответствовал обычно пациенту, получавшему плацебо. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, 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 нежелательных реакций у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых.

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Специфического антидота для лечения передозировки аторвастатином нет.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активность КФК. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы 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.

Фармакодинамические эффекты

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

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию ХС, 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: ХС/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29-44 % и 37-55 %, соответственно.

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16 % после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26 % (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с ИМ 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 ИМ - на 36 %, общие сердечно-сосудистые осложнения - на 29 %, фатальный и нефатальный инсульт - 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

(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-го 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/сут уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или ТИА без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации 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 C_{max} аторвастатина на 20 % выше, а AUC - на 10 % ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток - 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 пресистемной биотрансформацией 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 л. Связь с белками плазмы крови - не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови - около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Биотрансформация

Аторвастатин в значительной степени биотрансформируется 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 биотрансформации 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 биотрансформируется, 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 печеночной и/или внепеченочной биотрансформации (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) аторвастатина 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 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 MDR1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Концентрации аторвастатина в плазме крови 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.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

Концентрация препарата значительно повышается ($C_{\max}$ примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по 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* с.521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (с.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.

Дети

В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией ХС-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л

получали аторвастатин в виде жевательных таблеток 5 или 10 мг или таблеток, покрытых оболочкой в дозе 10 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

Аторвастатин, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Кальция карбонат

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Повидон-К25

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол-4000

Аторвастатин, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Кальция карбонат

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Повидон-К25

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол-4000

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон»

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон Фарм»

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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