

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

Аторвастатин Медисорб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин Медисорб, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин Медисорб, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: аторвастатин.

Аторвастатин Медисорб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10,84 мг аторвастатина кальция тригидрата, в пересчете на аторвастатин - 10 мг.

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

Аторвастатин Медисорб, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 21,68 мг аторвастатина кальция тригидрата, в пересчете на аторвастатин - 20 мг.

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

Аторвастатин Медисорб, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 43,36 мг аторвастатина кальция тригидрата, в пересчете на аторвастатин - 40 мг.

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

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

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

Препарат Аторвастатин Медисорб показан к применению у взрослых пациентов.

Препарат Аторвастатин Медисорб показан к применению у детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.

#### 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 тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы терапии недостаточны;
- 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 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**

Перед началом лечения препаратом Аторвастатин Медисорб 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.

#### Режим дозирования

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

Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг.

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

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

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

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

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

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибрентасвир доза препарата Аторвастатин Медисорб не должна превышать 10 мг/сут (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию лертемовиром совместно с циклоспорином (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия, которые приводят к повышению системной концентрации аторвастатина в плазме крови, также были отмечены с другими ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир, фосампренавир/ритонавир и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином, итраконазолом и лертемовиром. 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 пожилого возраста*

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

#### *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 с нарушением функции печени*

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

#### Дети

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

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости.

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

Безопасность и эффективность препарата Аторвастатин Медисорб у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет по всем показаниям, кроме гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Для приема внутрь.

Принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к аторвастатину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции;
- одновременное применение с фузидовой кислотой;

- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или 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 аторвастатина отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении аторвастатина в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2%, 0,2%, 0,6% и 2,3% соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене аторвастатина, активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

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

Препарат Аторвастатин Медисорб следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Аторвастатин Медисорб (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) (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы).

Терапию препаратом Аторвастатин Медисорб 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 цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя препарат Аторвастатин Медисорб в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/вируса гепатита С (ВГС), ингибиторами неструктурного белка ВГС (NS5A/NS5B), летермовиrom 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 более 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 мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел 4.5.).

Зарегистрированы сообщения о развитии иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами (см. раздел 4.8.). ИОНМ клинически характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и

повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами, наличием антител к ГМГ-КоА-редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов.

#### 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 взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5.).

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

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

При применении аторвастатина, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Аторвастатин Медисорб следует временно прекратить или полностью отменить.

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

#### Геморрагический инсульт

После специального анализа клинического исследования с участием 4731 пациента без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг/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-х 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 это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натошак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ)  $> 30 \text{ кг/м}^2$ , повышенная концентрация ТГ в плазме крови, артериальная гипертензия (АГ)), 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 (статины).

### Миастения

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

## **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 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 развития миопатии (см. раздел 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 (см. раздел 5.2.).

Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин,

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

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации atorvastatina 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 atorvastatina не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4 и одновременное применение этих препаратов с atorvastatinом может привести к повышению экспозиции atorvastatina. В связи с этим рекомендуется снизить максимальную дозу atorvastatina и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора изофермента CYP3A4.

#### Гемфиброзил/фибраты

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

#### Эзетимиб

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

#### Эритромицин/klarитромицин

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

### Ингибиторы протеаз

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

### Дилтиазем

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 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 (см. раздел 5.2.).

### Ингибиторы транспортного белка

Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов (см. раздел 5.2.).

Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7) (см. раздел 5.2.). Циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), транспортного полипептида органических анионов OATP1B3 (OATP1B3), протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MLU1) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), а также изофермента 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 BCRP, 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) (см.

раздел 5.2.). Летермовир является ингибитором транспортеров Р-гликопротеина (Р-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 изофермента CYP3A и транспортеров OATP1B1/1B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром совместно с циклоспорином.

Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и BCRP, 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 (см. раздел 5.2.). Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.

#### Антациды

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

#### Феназон

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

#### Колестипол

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась (изменение AUC: 0,74). Однако гиполипидемический эффект

комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

#### Дигоксин

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/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 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

#### Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение концентрации норэтистерона (изменение AUC: 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC: 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

#### Терфенадин

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

#### Варфарин

В клиническом исследовании у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки, приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 с. в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить 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 одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.

#### Амлодипин

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

#### Фузидовая кислота

Во время постмаркетинговых исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин, и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых использование фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и осуществляться под строгим наблюдением врача. Пациент должен быть предупрежден о необходимости незамедлительного обращения 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, фосампренавира с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует

соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

| Препарат, дозировка                                                                        | Аторвастатин                              |                                |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                            | Доза (мг)                                 | Изменение AUC <sup>&amp;</sup> | Изменение C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup> |
| Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза                                                 | 10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней | ↑ в 8,7 раза                   | ↑ в 10,7 раза                               |
| Типранавир 500 мг два раза в сутки/ритонавир 200 мг два раза в сутки, в течение 7 дней     | 10 мг, однократно                         | ↑ в 9,4 раза                   | ↑ в 8,6 раза                                |
| Глекапревир 400 мг один раз в сутки/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, в течение 7 дней | 10 мг один раз в сутки, в течение 7 дней  | ↑ в 8,3 раза                   | ↑ в 22,00 раза                              |
| Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней                                            | 20 мг, однократно                         | ↑ в 7,9 раза                   | ↑ в 10,6 раза                               |
| Элбасвир 50 мг один раз в сутки/гразопревир 200 мг один раз в сутки, в течение 13 дней     | 10 мг, однократно                         | ↑ в 1,95 раза                  | ↑ в 4,3 раза                                |
| Боцепревир 800 мг три раза в сутки, в течение 7 дней                                       | 40 мг, однократно                         | ↑ в 2,3 раза                   | ↑ в 2,7 раза                                |
| Симепревир в дозе 150 мг один раз в сутки, в течение 10 дней                               | 40 мг, однократно                         | ↑ в 2,12 раза                  | ↑ в 1,7 раза                                |
| Лопинавир 400 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки, в течение 14 дней     | 20 мг один раз в сутки, в течение 4 дней  | ↑ в 5,9 раза                   | ↑ в 4,7 раза                                |
| ‡Саквинавир 400 мг два раза в сутки/ритонавир 400 мг два раза в сутки, в течение 15 дней   | 40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней  | ↑ в 3,9 раза                   | ↑ в 4,3 раза                                |
| Кларитромицин 500 мг два раза в сутки, в течение 9 дней                                    | 80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней  | ↑ в 4,5 раза                   | ↑ в 5,4 раза                                |
| Дарунавир 300 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки, в течение 9 дней      | 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней  | ↑ в 3,4 раза                   | ↑ в 2,2 раза                                |
| Итраконазол 200 мг один                                                                    | 40 мг, однократно                         | ↑ в 3,3 раза                   | ↑ в 1,20 раза                               |

| Препарат, дозировка                                                                          | Аторвастатин                               |                                |                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                              | Доза (мг)                                  | Изменение AUC <sup>&amp;</sup> | Изменение C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup> |
| раз в сутки, в течение 4 дней                                                                |                                            |                                |                                             |
| Летермовир 480 мг один раз в сутки, в течение 10 дней                                        | 20 мг, однократно                          | ↑ в 3,29 раза                  | ↑ в 2,17 раза                               |
| Фосампренавир 700 мг два раза в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки, в течение 14 дней   | 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней   | ↑ в 2,5 раза                   | ↑ в 2,8 раза                                |
| Фосампренавир 1400 мг два раза в сутки, в течение 14 дней                                    | 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней   | ↑ в 2,3 раза                   | ↑ в 4,0 раза                                |
| Нелфинавир 1250 мг два раза в сутки, в течение 14 дней                                       | 10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней  | ↑ в 1,74 раза                  | ↑ в 2,2 раза                                |
| Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки*                                                  | 40 мг, однократно                          | ↑ в 1,37 раза                  | ↑ в 1,16 раза                               |
| Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, в течение 28 дней                                         | 40 мг, однократно                          | ↑ в 1,51 раза                  | ↑ в 1,00 раз                                |
| Эритромицин 500 мг четыре 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 четыре раза в сутки, в течение 2 недель                                     | 10 мг один раз в сутки, в течение 2 недель | ↓ в 1,00 раз                   | ↓ в 0,89 раза                               |
| Колестипол 10 мг два раза в сутки, в течение 24 недель                                       | 40 мг один раз в сутки, в течение 8 недель | Не установлено                 | ↓ в 0,74** раза                             |
| Маалокс ТС <sup>®</sup> 30 мл один раз в сутки, в течение 17 дней                            | 10 мг один раз в сутки, в течение 15 дней  | ↓ в 0,66 раза                  | ↓ в 0,67 раза                               |
| Эфавиренз 600 мг один раз в сутки, в течение 14 дней                                         | 10 мг, в течение 3 дней                    | ↓ в 0,59 раза                  | ↓ в 1,01 раза                               |
| Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 7 дней (одновременное применение) <sup>†</sup> | 40 мг, однократно                          | ↑ в 1,12 раза                  | ↑ в 2,9 раза                                |
| Рифампицин 600 мг один раз в сутки, в течение 5 дней (раздельный прием) <sup>†</sup>         | 40 мг, однократно                          | ↓ в 0,20 раза                  | ↓ в 0,60 раза                               |

| Препарат, дозировка                                   | Аторвастатин      |                                |                                             |
|-------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                       | Доза (мг)         | Изменение AUC <sup>&amp;</sup> | Изменение C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup> |
| Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, в течение 7 дней | 40 мг, однократно | ↑ в 1,35 раза                  | ↓ в 1,00 раз                                |
| Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней  | 40 мг, однократно | ↑ в 1,03 раза                  | ↑ в 1,02 раза                               |

<sup>&</sup> Представлено отношение типов терапии (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

\* При значительном потреблении грейпфрутового сока ( $\geq 750$  мл – 1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 2,5) и/или максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) (до 1,71).

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

<sup>‡</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>‡</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

| Аторвастатин                              | Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка                                                    |                                |                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                                           | Препарат/Доза (мг)                                                                                                | Изменение AUC <sup>&amp;</sup> | Изменение C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup> |
| 80 мг один раз в сутки, в течение 15 дней | Антипирин, 600 мг, однократно                                                                                     | ↑ в 1,03 раза                  | ↓ в 0,89 раза                               |
| 80 мг один раз в сутки, в течение 10 дней | Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки, в течение 20 дней                                                              | ↑ в 1,15 раза                  | ↑ в 1,20 раза                               |
| 40 мг один раз в сутки, в течение 22 дней | Пероральные контрацептивы один раз в сутки, в течение 2 месяцев<br>- норэтиндрон 1 мг<br>- этинилэстрадиол 35 мкг | ↑ в 1,28 раза                  | ↑ в 1,23 раза                               |
| 10 мг, однократно                         | Типранавир 500 мг два раза в сутки/ритонавир 200 мг два раза в сутки, в течение 7 дней                            | ↑ в 1,08 раза                  | ↑ в 0,96 раза                               |
| 10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней  | Фосампренавир 1400 мг два раза в сутки, в течение 14 дней                                                         | ↓ в 0,73 раза                  | ↓ в 0,82 раза                               |
| 10 мг один раз в                          | Фосампренавир 700 мг                                                                                              | ↑ в 0,99 раза                  | ↑ в 0,94 раза                               |

| Аторвастатин            | Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка          |                                |                                             |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                         | Препарат/Доза (мг)                                                      | Изменение AUC <sup>&amp;</sup> | Изменение C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup> |
| сутки, в течение 4 дней | два раза в сутки / ритонавир 100 мг два раза в сутки, в течение 14 дней |                                |                                             |

<sup>&</sup> Представлено отношение типов терапии (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

#### Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

### 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. и 4.5.).

#### Беременность

Препарат Аторвастатин Медисорб 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 ХС. 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 Медисорб не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность, или при подозрении на беременность. Необходимо отменить прием препарата Аторвастатин Медисорб на время беременности или до установления отсутствия беременности (см. раздел 4.3.)

#### Лактация

Препарат Аторвастатин Медисорб противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). 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 НР, женщины, принимающие аторвастатин, не должны кормить своих детей грудью (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**

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

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

##### Резюме нежелательных реакций

НР распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $\leq 1/10000$ ), 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 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 в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация ТГ, АГ 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 – 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, кожный зуд, кожная 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, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли;

Нечасто – боль в шее, мышечная слабость;

Редко – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия);

Частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Нарушения со стороны 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).

## Дети

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

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет, которые лечились аторвастатином, имели профиль НР, который соответствовал обычно пациенту, получавшему плацебо. Наиболее распространенными НР, 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 НР у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых.

При применении отдельных статинов наблюдались следующие НР:

- 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 фактов риска (сахар в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенные уровни содержания ТГ, имеющаяся АГ).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых НР лекарственного препарата через национальные системы сообщения о НР государств – членов Евразийского Экономического Союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

## **4.9. Передозировка**

### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: C10AA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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

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

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

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

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

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

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и смертность на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по

поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26% (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)).

У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП 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 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 в сутки приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4% за 1,8 месяца терапии (исследование обратного развития коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

#### *Повторный инсульт*

Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или ТИА без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации ХС

(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 составляет 95–99% по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность – около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25% и 9%, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения  $C_{max}$  и AUC), однако снижение ХС-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина с пищей или 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 составляет около 0,25, то есть аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

### Биотрансформация

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и пара-гидроксилированных производных и различных продуктов  $\beta$ -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 СУР3А4 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 СУР3А4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом СУР3А4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента СУР3А4 маловероятно (см. раздел 4.5.).

### Элиминация

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) аторвастатина составляет около 14 часов, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 часов благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% от принятой дозы препарата. Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером ОАТР1В1 и ОАТР1В3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты ОАТР1В1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

### Особые группы пациентов

#### *Почечная недостаточность*

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

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

#### *Печеночная недостаточность*

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

#### *Лица пожилого возраста*

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

#### *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.

#### *Исследования межлекарственного взаимодействия*

Аторвастатин является субстратом печеночных транспортных белков OATP1B1 и OATP1B3. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Также установлено, что аторвастатин является субстратом эффлюксного транспортера BCRP, который может ограничивать всасывание в кишечнике и выведение с желчью аторвастатина.

Аторвастатин не оказывал клинически значимого влияния на протромбиновое время у пациентов, получавших длительную терапию варфарином.

#### Дети

В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6–17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией ХС-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 один раз в сутки, соответственно. Единственной значительной ковариатой в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХС-ЛПНП и ХС.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### *Ядро таблетки*

Лактозы моногидрат

Крахмал картофельный

Кальция карбонат

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Кальция стеарат

#### *Оболочка таблетки*

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Макрогол-6000 (полиэтиленгликоль высокомолекулярный)

Тальк

Титана диоксид (E171)

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

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

3 года.

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

При температуре не выше 30 °С.

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

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особых требований к утилизации нет.

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

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

E-mail: info@medisorb.ru

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

E-mail: info@medisorb.ru

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

ЛП-№(001223)-(РГ-RU)

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 16 сентября 2022 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Аторвастатин Медисорб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза: <https://eec.eaeunion.org>.