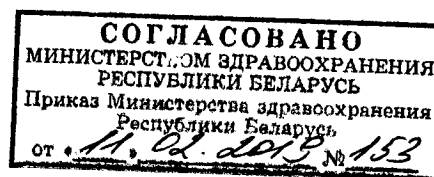


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ (информация для пациента)

по медицинскому применению лекарственного средства

### **Аторвастатин**

*Перед приемом этого лекарства внимательно прочитайте весь листок-вкладыш:*

- *Не выбрасывайте этот листок. Возможно, возникнет необходимость перечитать его.*

- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к своему врачу или фармацевту.*

- *Это лекарство должно быть Вам выписано врачом. Не передавайте его другим. Это может нанести им вред, даже, если их симптомы такие же, как Ваши.*

- *Если какой-либо из побочных эффектов становится серьезным, или, если Вы заметили какие-либо побочные эффекты, не перечисленные в этом листке-вкладыше, пожалуйста, сообщите об этом врачу или фармацевту.*

**Торговое название:** Аторвастатин.

**Международное непатентованное название:** Atorvastatin.

**Форма выпуска:** таблетки покрытые плёночной оболочкой 10 мг, 20 мг и 40 мг.

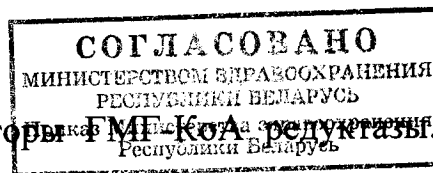
**Описание:** таблетки покрытые плёночной оболочкой белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью.

**Состав:** одна таблетка содержит: *действующего вещества:* аторвастатина – 10 мг, 20 мг и 40 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон (тип А), гипромеллоза (мето-

цель Е6 тип 2910), полисорбат 80, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, кальция карбонат, опадрай 85 F (поливиниловый спирт, частично гидролизированный; макрогол 3350; тальк; титана диоксид Е171).

### **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемическое средство. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ: С10АА05.



### **Показания к применению**

#### *Гиперхолестеринемия*

Аторвастатин назначается в качестве дополнения к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), аполипротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП (липопротеина высокой плотности) у взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (наследственной гетерозиготной и ненаследственной гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (тип IIa и IIb по Фредриксону), повышенным уровнем триглицеридов в плазме (тип IV по Фредриксону), первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредриксону), в тех случаях, когда диета и другие не фармакологические меры не обеспечивают достаточный эффект.

Аторвастатин также показан для понижения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в дополнение к другим мерам снижения уровня липидов (например, аферез ЛПНП), или если такие варианты лечения недоступны.

#### *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых*

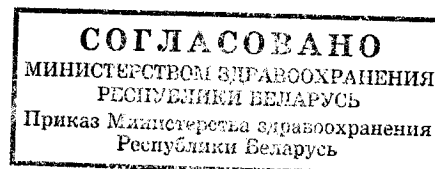
У взрослых пациентов без клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания, но с множественными факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП (Х-ЛПВП) или с ранней ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, показано применение Аторвастатина для:

- уменьшения риска инфаркта миокарда;
- уменьшения риска развития инсульта;

- уменьшения риска подвергнуться операции реваскуляризации и риска развития стенокардии.

У взрослых пациентов с диабетом 2 типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но со множественными факторами развития ИБС, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или гипертония, Аторвастатин показан для:

- снижения риска инфаркта миокарда;
- снижения риска инсульта.



У взрослых пациентов с клинически выраженным сердечно-сосудистым заболеванием показано применение Аторвастатина для:

- уменьшения риск нефатального миокардиального инфаркта;
- уменьшения риска смертельного и не смертельного инсульта;
- уменьшения риска подвергнуться операции реваскуляризации;
- уменьшения риска госпитализации при ХСН;
- уменьшения риска стенокардии.

*Применение у детей (пациенты в возрасте 10 – 17 лет)*

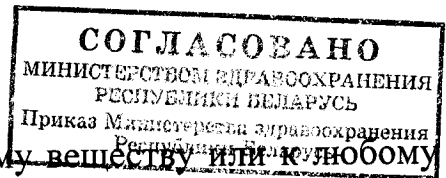
Аторвастатин показан в качестве дополнения к диете для снижения уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В у девочек после менархе и у мальчиков в возрасте 10 – 17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией в анамнезе, если после соответствующей пробной лечебной диеты имеются следующие показатели:

а. уровень холестерина – ЛПНП остается  $\geq 190$  мг/дл или

б. уровень холестерина – ЛПНП остается  $\geq 160$  мг/дл и при этом:

\* имеется наследственная предрасположенность к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний или

\* на данный момент у детей имеются 2 или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.



## Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или какому-либо из вспомогательных компонентов лекарственного средства;
- заболевания печени в активной стадии;
- персистирующее повышенное содержание сывороточных трансаминаз неясного генеза более чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы;
- заболевания скелетных мышц;
- беременность и период лактации;
- женщины репродуктивного возраста, не использующие надлежащие меры контрацепции.

## Способ применения и дозы

До начала лечения Аторвастатином пациент должен быть переведен на диету, обеспечивающую снижение содержания липидов в крови, которую необходимо соблюдать в течение терапии препаратом.

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг ежедневно. В зависимости от требуемого эффекта суточная доза может быть увеличена не более, чем до 80 мг. Пациент должен принимать Аторвастатин однократно в любое время дня, но в одно и то же время ежедневно. Лекарственное средство принимают независимо от приема пищи. Существенный терапевтический эффект отмечается после двух недель лечения, а максимальный эффект развивается через четыре недели. Поэтому дозу не следует изменять раньше, чем через четыре недели после начала приема препарата в предыдущей дозе.

*Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия*

Лечение начинается с рекомендуемой начальной дозы, которую в зависимости от эффекта увеличивают после четырех недель лечения первоначально выбранной дозой. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

*Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Начальная доза - 10 мг в день. Подбор дозы следует проводить индивидуально с интервалом в 4 недели до дозы 40 мг в день. После этого можно либо

увеличить дозу до 80 мг в день либо применять **комбинированное лечение** аторвастатином 40 мг один раз в день с секвестрантами желчных кислот.

### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Взрослые пациенты. Диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии. Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. У большинства пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией оптимальный эффект наблюдался при использовании препарата в суточной дозе 80 мг. Аторвастатин используется в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или как основное лечение, если терапия с помощью других методов невозможна.

У лиц пожилого возраста и у пациентов с почечной недостаточностью не требуется изменять рекомендуемые дозы Аторвастатина.

У пациентов с нарушениями функции печени необходима осторожность в связи с замедлением выведения препарата из организма. В подобной ситуации следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели, и при выявлении значительных патологических изменений доза должна быть уменьшена, или лечение должно быть прекращено.

### *Применение в педиатрии*

#### *Гиперхолестеринемия*

Применение у детей должно проводиться только врачами, имеющими опыт работы в этой области. Для достижения эффекта рекомендуется регулярно проводить повторное обследование пациентов. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией 10 лет и старше рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг аторвастатина в день. Доза может увеличиваться до 80 мг в день с учетом индивидуальной реакции на лечение и переносимости. Доза должна подбираться индивидуально в соответствии с целью терапии. Корректировки проводятся с интервалом не менее 4 недели. Титрование дозы до 80 мг в сутки проводят на основании данных, полученных в исследованиях у взрослых и ограниченных клинических исследований у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Имеются ограниченные данные по безопасно-

сти и эффективности у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией от 6 до 10 лет. Аторвастатин не показан для лечения детей младше 10 лет.

#### *Комбинированная липидснижающая терапия*

Аторвастатин можно применять совместно с секвестрантами желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и фибратов следует использовать с осторожностью (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

*Дозирование у пациентов, получающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол или ингибиторы некоторых протеаз*

При лечении циклоспином, ингибиторами протеазы ВИЧ (типранавир плюс ритонавир) или ингибиторами протеазы вируса гепатита С (телапревир) следует избегать терапии аторвастатином. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих лопинавир плюс ритонавир, следует соблюдать осторожность при назначении аторвастатина и применять самую низкую дозу. У пациентов, получающих кларитромицин, итраконазол или у пациентов с ВИЧ, получающих комбинацию саквинавир плюс ритонавир, дарунавир плюс ритонавир, фосампренавир или фосампренавир плюс ритонавир, терапия аторвастатином должна быть ограничена дозой 20 мг с соответствующим клиническим контролем, чтобы гарантировать, что применяется самая низкая необходимая доза. У пациентов, получающих ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир, ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, терапия аторвастатином должна быть ограничена дозой 40 мг с соответствующим клиническим контролем, чтобы гарантировать, что применяется самая низкая необходимая доза (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

#### **Побочное действие**

Подобно всем лекарственным средствам Аторвастатин может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

*часто* – могут возникать менее чем у 1 человека из 10: назофарингит, аллергические реакции, головная боль, бессонница, головокружение, парестезии, боль в груди, боли в глотке и гортани, носовые кровотечения, тошнота, метеоризм, диспепсия, запор, диарея, кожная сыпь, зуд, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, астения, периферические отеки, повышенные уровни креатининкиназы (КК) в крови;

*нечасто* – могут возникать менее чем у 1 человека из 100: тромбоцитопения, анорексия, амнезия, кошмарные сновидения, бессонница, периферическая нейропатия, сонливость, гипестезия, нарушения вкусовых ощущений, нечеткое зрение, звон в ушах, рвота, панкреатит, крапивница, миопатия, боль в шее, мышечная слабость, недомогание, увеличение массы тела, боль в груди, лихорадка, повышенные уровни сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче;

*редко* – могут возникать менее чем у 1 человека из 1000: нарушения зрения, гепатит, холестаз, боли в верхней и нижней части живота, отрыжка, миоцит, рабдомиолиз, тендопатия (иногда осложняется разрывом сухожилия);

*очень редко* – могут возникать менее чем у 1 человека из 10000: анафилаксия, потеря слуха, печеночная недостаточность, ангионевротический отек, алоpecia, буллезная сыпь (мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), гинекомастия, гипергликемия, гипогликемия;

*частота неизвестна* – исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно: некротизирующая аутоиммунная миопатия.

Для некоторых побочных реакций, классифицирующихся как «очень редко», причинно-следственная связь с лекарственным средством не установлена.

Показатели уровней сывороточных трансаминаз зависят от величины дозы и являются обратимыми для всех пациентов. КК уровни, превышающие нормальный верхний предел в 10 раз, выявлены для 0,4 % пациентов; 0,1 % из которых чувствовали мышечные боли или слабость. В случае возникновения серьезных побочных реакций лечение должно быть прекращено.

### *Дети и подростки*

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет, которые лечились аторвастатином, имели профиль побочных эффектов, как правило, подобный профилю у пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами, независимо от оценки их причинно-следственной связи в обеих группах были инфекции. В ходе трехлетнего исследования не наблюдалось клинически значимого влияния на физическое и половое развитие по результатам оценки по шкале Таннера и показателям роста и массы тела. Профиль безопасности у детей и подростков в значительной степени соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов. Клиническая база данных по безопасности содержит сведения о 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин. Из них 7 пациентов были моложе 6 лет, 121 пациент в возрасте от 6 до 9 лет и 392 пациента от 10 до 17 лет. Согласно имеющимся данным, частота, тип и степень серьезности побочных эффектов у детей аналогичны таковым у взрослых.

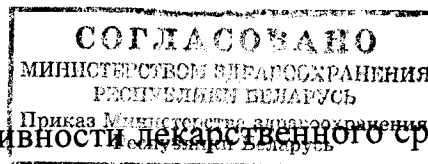
*При применении некоторых статинов также зарегистрированы следующие побочные эффекты:*

- нарушение половой функции;
- депрессия;
- в редких случаях - интерстициальная болезнь легких, особенно в случае долгосрочной терапии (см. раздел «Меры предосторожности»);
- сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак  $>5,6$  ммоль/л, ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, наличие артериальной гипертензии).

#### *Сообщение о нежелательных реакциях*

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарствен-





ные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственного средства. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

### **Меры предосторожности**

Аторвастатин следует с осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, а также с заболеваниями печени в анамнезе.

Лечение Аторвастатином может привести к повышению активности «печеночных» ферментов в сыворотке. Это повышение, как правило, небольшое и не имеет клинического значения; однако рекомендуется определить активность «печеночных» ферментов в сыворотке крови до начала лечения, а затем регулярно контролировать их активность в ходе лечения. Если отмечается более чем трехкратное повышение активности АСТ и/или АЛТ по сравнению с верхней границей нормального диапазона, то лечение Аторвастатином следует прекратить.

Исследование SPARCL (профилактика инсульта путем агрессивного снижения уровня холестерина) показало, что при ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов, не страдающих ИБС, в последнее время перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и начавших терапию аторвастатином с дозы 80 мг, наблюдалась более высокая частота геморрагических инсультов по сравнению с группой плацебо.

Повышенный риск был особенно выражен у пациентов, имеющих в анамнезе геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт. Для пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом соотношение риск-польза для дозы аторвастатина 80 мг является неопределенным, а потенциальный риск развития геморрагического инсульта следует тщательно оценить до начала лечения.

Лечение Аторвастатином может вызвать миалгию, миозит и миопатию, которые могут привести к рабдомиолизу, потенциально опасному для жизни состоянию, которое характеризуется повышением уровня креатинкиназы в сыворотке (> 10 кратного превышения верхнего предела нормы), миоглобине-

мией и миоглобинурией с возможным развитием почечной недостаточности. В очень редких случаях во время или после лечения некоторыми статинами сообщалось о развитии некротизирующей аутоиммунной миопатии (IMNM). Клиническими особенностями IMNM являются стойкая проксимальная мышечная слабость и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами.

Аторвастатин следует применять с осторожностью пациентам, предрасположенным к рабдомиолизу. Перед началом терапии статинами следует проводить анализ уровня креатинкиназы при наличии следующих факторов риска или заболеваний:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- наследственные миопатии в личном или семейном анамнезе,
- мышечно-токсические осложнения, связанные с введением статина или фибрата в анамнезе,
- болезни печени и/или значительное потребление алкоголя в анамнезе,
- пожилые пациенты (> 70 лет).

При этом необходимо учитывать существование других предрасполагающих факторов для возникновения рабдомиолиза и обстоятельств, при которых может наблюдаться увеличение уровней креатинкиназы в плазме, таких как взаимодействие (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия») и конкретные группы пациентов, включая генетические субпопуляции. В таких ситуациях требуется тщательный анализ соотношения риск-польза, и должен быть обеспечен тщательный клинический мониторинг.

Если уровни креатинкиназы значительно повышены (более чем в 5 раз по сравнению с верхним пределом нормы) до начала лечения, то не следует начинать терапию.

Риск рабдомиолиза повышается при применении аторвастатина совместно с некоторыми другими лекарственными средствами, которые увеличивают

концентрацию аторвастатина в плазме крови, такими как **сильные ингибиторы СYP3A4** или транспортных белков (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и некоторые ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.). Кроме того, риск миопатии повышается при одновременном использовании гемфиброзила и других фибратов, боцепревира, эритромицина, ниацина, эзетимиба, теллапревира или комбинации типранавир/ритонавир. Если возможно, вместо этих следует рассматривать альтернативные лекарственные средства, не взаимодействующие с аторвастатином.

В случаях, когда совместное применение этих лекарственных средств вместе с аторвастатином неизбежно, необходимо учитывать пользу и риск и соотношение между ними. У пациентов, получающих лекарственные средства, увеличивающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, необходимо применять наименьшую необходимую максимальную дозу аторвастатина. Для сильных ингибиторов СYP3A4 необходимо дополнительно снизить первоначальную дозу аторвастатина и осуществлять клинический мониторинг пациентов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Аторвастатин нельзя применять вместе с препаратами фузидиевой кислоты системного действия даже в течение 7 дней после прекращения терапии фузидиевой кислотой. Если системное введение фузидиевой кислоты является обязательным для пациентов, терапия статинами исключается на протяжении всего периода лечения.

Сообщалось о появлении рабдомиолиза у пациентов, принимающих фузидиевую кислоту и статины в комбинации (включая некоторые случаи с фатальным исходом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). Пациенты должны немедленно обратиться к врачу, если они заметили какие-либо признаки мышечной слабости, боль или нарушения чувствительности. Терапия статинами может возобно-

виться через 7 дней после последней дозы фузидиевой кислоты

Если в исключительных случаях необходимо длительное системное введение фузидиевой кислоты, таких как, например, для лечения тяжелых инфекций совместное применение аторвастатина с фузидиновой кислотой рекомендуется рассматривать индивидуально и при тщательном медицинском мониторинге.

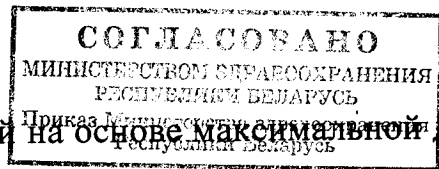
Лечение аторвастатином должно быть временно приостановлено у любого пациента с острым, серьезным состоянием, вызывающим миопатию или имеющимся фактором риска, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, острая инфекция, гипотония, серьезное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные расстройства и неконтролируемые судороги).

#### *Эндокринная функция*

Статины вмешиваются в синтез холестерина и теоретически могли бы нарушать синтез стероидов в надпочечниках и/или гонадах. Клинические исследования показали, что аторвастатин не вызывает изменений базальной концентрации кортизола в плазме или нарушений резерва в надпочечниках. Влияние статинов на мужскую фертильность не изучалось на достаточном количестве пациентов. Эффекты, если таковые имеются, на гипофизарно-гонадную ось у женщин в пременопаузе неизвестны. Следует проявлять осторожность, если статин применяется одновременно с лекарственными средствами, которые могут снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

#### *Токсическое влияние на ЦНС*

У одной женской особи собаки, которую лечили в течение 3 месяцев дозой 120 мг/кг/день, наблюдалось кровоизлияние в мозг. У другой собаки, которая умерщвлялась после 11 недель эскалации доз до 280 мг/кг/день, наблюдались мозговое кровоизлияние и вакуолизация зрительного нерва. Доза 120 мг/кг приводила к примерно 16-кратной системной экспозиции по сравнению с пло-



щадью под кривой (AUC, 0-24 часа), полученной на основе максимальной дозы для человека 80 мг/день. Единственная тоническая судорога наблюдалась у каждой из двух мужских особей собак (одна получала дозу 10 мг/кг/день и одна - 120 мг/кг/день) в двухлетнем исследовании. Никакие поражения ЦНС не наблюдались у мышей после хронического лечения до 2 лет дозами до 400 мг/кг/день или у крыс, получавших дозы до 100 мг/кг/день. Эти дозы составляли от 6 до 11-кратные (мышь) и от 8 до 16-кратные (крыса) по сравнению с AUC (0-24) на основе максимальной рекомендуемой дозы для человека 80 мг/день.

У собак, которые получали другие статины, наблюдали повреждения сосудов центральной нервной системы, характеризующиеся периваскулярными кровоизлияниями, отеком и инфильтрацией мононуклеарными клетками периваскулярных пространств. Препараты этого класса вызывали дегенерацию зрительного нерва (дегенерацию ретиногенных тканей) у клинически здоровых собак дозозависимым образом в дозе, которая создавала концентрации препарата в 30 раз выше, чем средний уровень лекарственного средства у людей, принимавших самые высокие рекомендованные дозы.

#### *Определение уровня креатинкиназы*

Креатинкиназу нельзя измерять после тяжелых физических нагрузок или воздействия других возможных факторов, вызывающих повышение уровня креатинкиназы, поскольку это затруднит интерпретацию показаний. Если значения креатинкиназы значительно увеличены (более чем в 5 раз по сравнению с верхним пределом нормы) перед началом лечения, то через 5-7 дней необходимо провести повторное испытание.

#### *Мониторинг во время терапии*

Пациентам следует незамедлительно сообщать о боли, судорогах или слабости скелетных мышц, особенно если они связаны с общим недомоганием или лихорадкой.

- Если такие симптомы возникают во время лечения аторвастатином, то следует измерять активность креатинкиназы. Если уровень креатинкиназы зна-

чительно повышен (более чем в 5 раз по сравнению с верхним пределом нормы), то терапия должна быть прекращена.

- В случае постоянных и тяжелых мышечных симптомов терапия должна быть прекращена, даже если значения креатинкиназы не будут значительно повышены (в 5 раз и менее по сравнению с верхним пределом нормы).

- Когда симптомы устранены, а уровни креатинкиназы вернулись к нормальным значениям, после проведения тщательного мониторинга можно рассмотреть повторное начало лечения аторвастатином в самой низкой дозе или другой режим приема статинов.

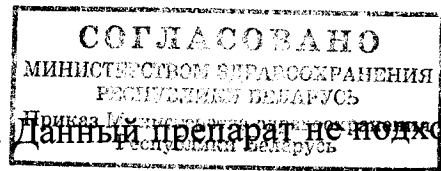
- Лечение аторвастатином должно быть прекращено, если в сыворотке крови присутствуют клинически значимые уровни креатинкиназы (более чем в 10 раз по сравнению с верхним пределом нормы) или если диагностировано или подозревается развитие рабдомиолиза.

#### *Интерстициальные заболевания легких*

При лечении некоторыми статинами в редких случаях при длительной терапии сообщалось о развитии интерстициальных заболеваний легких. Жалобы, которые могут возникнуть у пациентов: одышка, непродуктивный кашель и общие расстройства здоровья (усталость, потеря веса и лихорадка). Если возникает подозрение, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

#### *Сахарный диабет*

Имеются данные о том, что статины, как класс веществ, повышают уровень сахара в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета способны вызвать гипергликемию, требующую адекватного лечения. Однако этот риск компенсируется снижением сосудистого риска и поэтому не должен приводить к прекращению лечения статинами. В соответствии с рекомендациями, у пациентов с высоким риском (уровень глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенные уровни триглицеридов, гипертония) следует проводить тщательный клинический контроль и контроль лабораторных показателей.



Лекарственное средство содержит лактозу. **Данный препарат не подходит** пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

*Фертильность, беременность и лактация*

*Женщины детородного возраста*

Женщины детородного возраста должны использовать соответствующую контрацепцию во время лечения.

*Беременность*

Аторвастатин противопоказан во время беременности. Безопасность во время беременности еще не доказана. Не проводилось контролируемых клинических испытаний применения аторвастатина у беременных женщин. Имеются редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

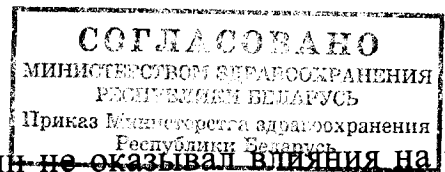
Лечение матери аторвастатином может снизить концентрацию мевалоната, предшественника биосинтеза холестерина, у плода. Обычно прекращение гиполипидемической терапии во время беременности оказывает незначительный эффект на долгосрочный риск развития первичной гиперхолестеринемии.

Поэтому Аторвастатин не должен использоваться беременными женщинами, женщинами, которые думают, что они могут быть беременными, или считают, что они беременны. Лечение Аторвастатином следует прекратить на период беременности или пока не станет известно, что беременность отсутствует.

*Лактация*

Не известно может ли аторвастатин или его метаболиты проникать в грудное молоко. При изучении у крыс были получены аналогичные уровни аторвастатина и его активных метаболитов как в молоке, так и в плазме крови. Из-за возможности развития серьезных побочных эффектов женщины, принимающие Аторвастатин, не должны кормить грудью.

Аторвастатин противопоказан при кормлении грудью.



### *Репродуктивная функция*

В исследованиях на животных аторвастатин ~~не оказывал влияния на~~ репродуктивную функцию самцов или самок.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами*

Аторвастатин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

*Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на аторвастатин*

Аторвастатин метаболизируется изоферментом 3A4 (CYP3A4) цитохрома P-450 и является субстратом транспортных белков, например, печеночный транспортный белок OATP1B1.

Совместное применение с препаратами, которые являются ингибиторами CYP3A4 или транспортными белками, может привести к увеличению концентрации аторвастатина в плазме и увеличению риска развития миопатии. Риск также может увеличиваться при одновременном применении аторвастатина с другими лекарственными средствами, которые обладают потенциалом, способствующим развитию миопатии, такими как фибраты и эзетимиб.

### *Ингибиторы CYP3A4*

Было показано, что сильные ингибиторы CYP3A4 значительно увеличивают концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1 и следующие объяснения). По возможности следует избегать сопутствующего лечения сильными ингибиторами CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делагирдин, стиперипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и некоторые ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). В случаях, когда совместное использование этих лекарственных средств с аторвастатином неизбежно, следует рассмотреть прием более низкой начальной и максимальной дозы. Рекомендуется про-



водить тщательный клинический контроль состояния пациента (см. Таблицу 1).

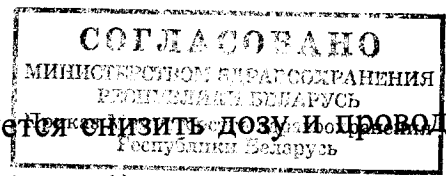
Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме (см. Таблицу 1). Когда эритромицин использовался со статинами, наблюдался повышенный риск развития миопатии. Не было проведено исследований взаимодействия амиодарона или верапамила с аторвастатином. Амиодарон и верапамил являются известными ингибиторами СYP3A4, в связи с чем, их одновременное использование с аторвастатином может приводить к увеличению воздействия аторвастатина. Следовательно, сопутствующая терапия с умеренным ингибитором СYP3A4 должна рассматривать возможность использования более низкой максимальной дозы аторвастатина. Рекомендуется проводить соответствующий клинический контроль состояния пациента. После начала лечения или корректировки дозы ингибитора рекомендуется проводить соответствующий клинический контроль.

#### *Индукторы СYP3A4*

Совместное применение аторвастатина и индукторов изофермента 3A4 цитохрома P-450 (например, эфавиренц, рифампицин, зверобой) может приводить к различным уровням концентраций аторвастатина в плазме. Из-за двойного механизма взаимодействия рифампицина (индуктора изофермента 3A4 цитохрома P-450 и ингибитора гепатоцеллюлярного переносчика OATP1B1) рекомендуется одновременный приём аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченное введение аторвастатина после введения рифампицина приводило к выраженному снижению концентрации аторвастатина в плазме. Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. В случае, когда нельзя избежать совместного применения, следует тщательно контролировать эффективность применения лекарственных средств.

#### *Ингибиторы транспортных белков*

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут увеличить системное воздействие аторвастатина (см. Таблицу 1). Влияние на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. Если избежать одновре-



менного применения невозможно, то рекомендуется ~~снизить дозу и проводить~~ клинический мониторинг эффективности (см. Таблицу 1).

#### *Гемфиброзил / фибраты*

Нарушения со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз, иногда возникают при монотерапии фибратами. Совместное введение фибратов и аторвастатина может увеличить риск возникновения таких нарушений.

Если нельзя избежать одновременного применения, то следует использовать самую низкую дозу аторвастатина, необходимую для достижения терапевтической цели. Также следует осуществлять соответствующий контроль.

#### *Эзетимиб*

Использование только эзетимиба связано с возникновением явлений со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Поэтому совместное введение эзетимиба и аторвастатина может увеличить риск возникновения таких симптомов. Рекомендуется проводить соответствующий клинический контроль состояния пациента.

#### *Колестипол*

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме уменьшались при совместном введении колестипола с аторвастатином. Однако гиполипидемический эффект был выше при совместном введении аторвастатина и колестипола, чем при введении только одного из лекарственных средств.

#### *Фузидовая кислота*

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может возрасти при одновременном системном введении фузидовой кислоты и статинов. Основной механизм данного взаимодействия (будь то фармакодинамический или фармакокинетический или оба) еще не известен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе о некоторых фатальных случаях) у пациентов, получавших такую комбинацию.

Если необходимо системное лечение фузидовой кислотой, то лечение аторвастатином следует приостановить на протяжении всей продолжительности курса лечения фузидовой кислотой.

### *Колхицин*

Несмотря на то, что исследования с аторвастатином и колхицином не проводились, известны случаи развития миопатии, при которых аторвастатин вводился совместно с колхицином. Аторвастатин и колхицин следует назначать одновременно с особой осторожностью.

### *Ниацин*

Риск поражения скелетных мышц может быть увеличен при использовании аторвастатина в сочетании с ниацином; в этом случае рекомендуется снижение дозы аторвастатина.

### *Влияние аторвастатина на совместно вводимые лекарственные средства*

#### *Дигоксин*

Сопутствующие множественные дозы аторвастатина 10 мг и дигоксина незначительно увеличивают концентрацию дигоксина в плазме приблизительно на 20 %. Поэтому пациенты, принимающие одновременно дигоксин, должны наблюдаться соответствующим образом.

#### *Пероральные контрацептивы*

Одновременное применение аторвастатина с пероральными контрацептивами приводило к увеличению концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме.

#### *Варфарин*

В клиническом исследовании у пациентов, получавших длительное лечение варфарином, одновременное введение аторвастатина в дозе 80 мг ежедневно привело к небольшому (приблизительно 1,7 сек) снижению протромбинового времени в течение первых 4 дней лечения, протромбиновое время возвращалось к нормальному уровню через 15 дней. Несмотря на то, что сообщалось лишь об очень редких случаях клинически значимых взаимодействий у пациентов, принимавших антикоагулянты типа кумарина, протромбиновое время должно определяться до первого введения аторвастатина и на первом этапе лечения, чтобы гарантировать, что не произошло существенного изменения про-

тромбинового времени. Если протромбиновое время стабильно, то дальнейший контроль возможен с интервалами, стандартными для пациентов, принимающих антикоагулянты типа кумарина. Если доза аторвастатина изменяется или если лечение прекращается, то следует использовать ту же процедуру. У пациентов без антикоагулянтной терапии, прием аторвастатина не был связан с кровотечением или изменениями протромбинового времени.

### *Дети и подростки*

Исследования взаимодействий проводились только для взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна. Вышеупомянутые взаимодействия у взрослых и предупреждения из раздела «Меры предосторожности» также должны учитываться для детей.

### *Взаимодействия лекарственных средств*

Таблица 1. Влияние на фармакокинетику аторвастатина сопутствующих лекарственных средств

Лекарственное средство, вводимое совместно, а также его доза	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время» <sup>a</sup>	Клинические рекомендации <sup>b</sup>
Типранавир 500 мг дважды в день / ритонавир 200 мг дважды в день, 8 дней (дни 14 – 21)	40 мг в первый день, 10 мг на 20 день	9,4	Если требуется совместное введение с аторвастатином, то не следует превышать дозу 10 мг/сут аторвастатина. Рекомендуется клинический мониторинг таких пациентов. Рекомендуется избегать совместного применения аторвастатина и этих лекарственных средств
Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг одна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг в день, стабильная доза	10 мг один раз в день в течение 28 дней	8,7	
Лопинавир 400 мг дважды в день / ритонавир 100 мг дважды в день, 14 дней	20 мг один раз в день в течение 4 дней	5,9	Если требуется совместное применение с аторвастатином, то рекомендуется использовать самую низкую поддерживающую дозу аторваста-
Кларитромицин 500 мг дважды в день, 9 дней	80 мг один раз в день в течение 8 дней	4,5	

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОм ОХРАНЫ  
 РЕПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

			тина. При дозах аторвастатина свыше 20 мг рекомендуется проводить клинический мониторинг
Саквинавир 400 мг / ритонавир (300 мг дважды в день, с 5 по 7 день, увеличивают до 400 мг дважды в день на 8 день), день 4 – 18, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг один раз в день в течение 4 дней	3,9	Если требуется совместное применение аторвастатина, то рекомендуется использовать нижнюю поддерживающую дозу аторвастатина – не более 20 мг. При дозах аторвастатина более 40 мг рекомендуется проводить клинический мониторинг пациентов
Дарунавир 300 мг / ритонавир 100 мг, 9 дней	10 мг один раз в день в течение 4 дней	3,4	
Итраконазол 200 мг один раз в день, 4 дня	40 мг в виде единичной дозы	3,3	
Фосампренавир 700 мг дважды в день / Ритонавир 100 мг дважды в день, 14 дней	10 мг один раз в день в течение 4 дней	2,5	
Фосампренавир 1400 мг дважды в день, 14 дней	10 мг один раз в день в течение 4 дней	2,3	
Нелфинавир 1250 мг дважды в день, 14 дней	10 мг один раз в день в течение 28 дней	1,74	Рекомендуемая доза аторвастатина не должна быть более 40 мг. Обязательно проводить мониторинг клинического состояния пациента
Сок грейпфрута, 240 мл, один раз в день <sup>c</sup>	40 мг в виде единичной дозы	1,37	Не следует принимать одновременно большие количества грейпфрутового сока и аторвастатина
Дилтиазем 240 мг один раз в день, 28 дней	40 мг в виде единичной дозы	1,51	После начала терапии или корректировки дозы дилтиазема рекомендуется обеспечить соответствующий клинический мониторинг пациентов
Эритромицин 500 мг четыре раза в день, 7 дней	10 мг в виде единичной дозы	1,33	Рекомендуется минимальная максимальная доза и клинический мониторинг таких пациентов
Амлодипин 10 мг в виде единичной дозы	80 мг в виде единичной дозы	1,18	Нет специальных рекомендаций
Циметидин 300 мг четыре раза в день, 2 недели	10 мг один раз в день в течение 2 недель	1,00	Нет специальных рекомендаций

Колестипол 10 г дважды в день, 24 недели	40 мг один раз в день в течение 8 недель	0,74 <sup>a</sup>	Нет специальных рекомендаций
Антацидная суспензия гидроксида магния и гидроксида алюминия, 30 мл четыре раза в день, 17 дней	10 мг один раз в день в течение 15 дней	0,66	Нет специальных рекомендаций
Эфавиренц 600 мг один раз в день, 14 дней	10 мг более 3 дней	0,59	Нет специальных рекомендаций
Рифампицин 600 мг один раз в день, 7 дней (сопутствующее введение)	40 мг в виде единичной дозы	1,12	Если требуется совместное применение, то одновременное введение аторвастатина с рифампицином должно находиться под клиническим контролем
Рифампицин 600 мг один раз в день, 5 дней (отдельное введение)	40 мг в виде единичной дозы	0,20	
Гемфиброзил 600 мг дважды в день, 7 дней	40 мг в виде единичной дозы	1,35	Рекомендуется использовать более низкую начальную дозу и проводить клинический мониторинг таких пациентов
Фенофибрат 160 мг один раз в день, 7 дней	40 мг в виде единичной дозы	1,03	Рекомендуется использовать более низкую начальную дозу и проводить клинический мониторинг таких пациентов
Боцепревир 800 мг три раза в день, 7 дней	40 мг в виде единичной дозы	2,3	Рекомендуется использовать более низкую начальную дозу и проводить клинический мониторинг таких пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/день при совместном применении с боцепревиrom

<sup>a</sup> Показано как отношение при различных вариантах лечения (аторвастатин плюс сопутствующее лекарственное средство в сравнении с аторвастатином).

<sup>b</sup> Клиническое значение см. в разделах «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия».

<sup>c</sup> Содержит один или несколько ингредиентов, которые ингибируют СYP3A4 и могут увеличить концентрацию лекарственных препаратов, метабо-

лизируемых СУРЗА4, в плазме. Стакан грейпфрутового сока (240 мл) приводил к уменьшению площади под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время», активного ортогидрокси-метаболита на 20,4 %. Большое количество грейпфрутового сока (более 1,2 литра в день в течение 5 дней) увеличивало площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время», аторвастатина в 2,5 раза, а площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время», активных (аторвастатин и метаболиты) ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы в 1,3 раз.

\*\* Характеристика основывается на единичном образце через 8 - 16 часов после применения.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику совместно применяемых лекарственных средств

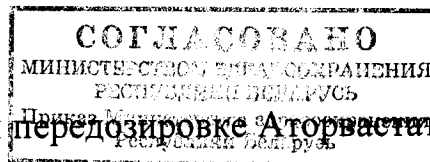
Аторвастатин и дозы	Лекарственные средства, вводимые одновременно		
	Лекарственное средство и доза (мг)	Площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время» <sup>a</sup>	Клинические рекомендации
80 мг один раз в день в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в день, 20 дней	1,15	Следует надлежащим образом контролировать пациентов, принимающих дигоксин.
40 мг один раз в день в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы один раз в день, 2 месяца Норэтистерон 1 мг Этинилэстрадиол 35 мкг	1,28 1,19	Нет специальных рекомендаций
80 мг один раз в день в течение 15 дней	Феназон 600 мг в виде единичной дозы <sup>b</sup>	1,03	Нет специальных рекомендаций
10 мг в виде единичной дозы	Типранавир 500 мг дважды в день / ритонавир 200 мг дважды в день в течение 7 дней	1,08	Нет специальных рекомендаций
10 мг один раз в день в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг дважды в день, 14 дней	0,73	Нет специальных рекомендаций
10 мг один раз в день в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг дважды в день / Ритонавир 100 мг дважды в день, 14 дней	0,99	Нет специальных рекомендаций

<sup>a</sup> Показано как отношение при различных вариантах лечения (аторвастатин плюс сопутствующее лекарственное средство в сравнении с аторвастатином).

<sup>b</sup> Совместное введение аторвастатина и феназона при том же уровне показало незначительный или практически отсутствующий эффект на клиренс феназона.

### **Передозировка**

Нет специальных методов лечения при передозировке Аторвастатином. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и, при необходимости, предпринимать поддерживающие меры. Следует проводить мониторинг функции печени и проверять уровни креатинкиназы в сыворотке крови. Поскольку аторвастатин в значительной степени связывается с белками плазмы, гемодиализ не предполагает значительного ускорения клиренса аторвастатина.



### **Упаковка**

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. 3 или 6 контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10х3, №10х6).

### **Условия хранения**

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Информация о производителе**

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь. Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177)735612,731156.