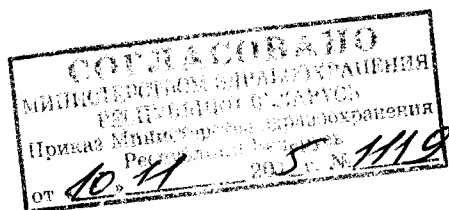


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



**ИНСТРУКЦИЯ**

(информация для пациентов)

по медицинскому применению лекарственного средства

**АТОРВАСТАТИН**

- *Перед использованием лекарственного средства Аторвастатин Вы должны проконсультироваться с врачом.*
- *Внимательно прочитайте весь листок-вкладыш перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства, так как он содержит важную для Вас информацию.*
- *Для достижения оптимальных результатов лекарственное средство следует использовать, строго выполняя все рекомендации, изложенные в инструкции (листочке-вкладыше).*
- *Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, Вам понадобится прочесть его снова.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Обратитесь к врачу, если Ваше состояние ухудшилось или улучшение не наступило после проведенного лечения.*
- *Это лекарственное средство прописано только Вам. Не передавайте его другим лицам. Это может нанести им вред, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.*

**Торговое название:** Аторвастатин.

**Международное непатентованное название:** Аторвастатин, Atorvastatin.

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой.

**Описание:** таблетки, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета, двояковыпуклые. На поверхности таблетки допускается неровность пленочного покрытия.

**Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит: *активное вещество* – аторвастатина 10 или 20 мг в виде аторвастатина кальциевой соли; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (Е-460), натрия кроскармеллоза (Е-468), гипромеллоза 2910 (Е-463), полисорбат 80 (Е-433), кальция стеарат (Е-470), кальция карбонат (Е-170), титана диоксид (Е-171), тальк (Е-553).

**Фармакотерапевтическая группа:** Гипохолестеринемическое и гипотриглицеридемическое средство. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (Статин).

**Код АТС:** С10АА05.

**Фармакологическое действие**

Аторвастатин – гиполипидемическое средство из группы статинов. Снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме крови. Снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими лекарственными средствами. Снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов; вызывает повышение уровня холестерина – липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А. Снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной

гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими лекарственными средствами. Снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. развитие смерти от инфаркта миокарда), риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда. Не оказывает канцерогенного и мутагенного действия. Терапевтический эффект отмечается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода лечения.

Метаболизируется преимущественно в печени под действием цитохрома СYP3A4, СYP3A5 и СYP3A7 с образованием активных метаболитов. Не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы. При печеночной недостаточности у больных алкогольным циррозом печени концентрация препарата в крови значительно повышается. Почечная недостаточность не влияет на концентрацию препарата в плазме.

#### **Показания к применению**

Терапия аторвастатином должна быть только одним из компонентов комплексной терапии пациентов с множественными факторами риска развития атеросклеротических сосудистых поражений, связанных с гиперхолестеринемией. Медикаментозная терапия рекомендуется в качестве дополнения к диете, когда ответ на диету или другие нефармакологические мероприятия оказываются недостаточными. У пациентов с признаками ИБС или без них, но с наличием нескольких факторов риска развития ИБС, аторвастатин может быть назначен одновременно с диетой.

#### **Гиперлипидемия**

Аторвастатин назначается:

- в качестве дополнения к диете у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП (липопротеина высокой плотности) у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (наследственной гетерозиготной и ненаследственной гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (Фредриксоновский тип IIa и IIb);
- для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (Фредриксоновский тип III) в тех случаях, когда диета не оказывает достаточного эффекта;
- для понижения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в дополнение к другим методам, предназначенным для снижения уровня липидов (например, ЛПНП аферез), или в тех случаях, когда такие методы недоступны.

#### **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.

#### **Профилактика сердечно-сосудистых осложнений**

Пациентам без клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания с дислипидемией или без нее, но с множественными факторами риска ишемической болезни сердца, такими как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий

холестерин ЛПВП (Х-ЛПВП), или с ранней ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, показано применение аторвастатина для:

- уменьшения риска летальности при ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда;
- уменьшения риска развития инсульта;
- уменьшения риска подвергнуться операции ревазуляризации и риска развития стенокардии;
- уменьшения риска госпитализации по поводу ХСН;
- уменьшения риска развития стенокардии.

#### **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 каждый день. Препарат принимают независимо от приема пищи. Терапевтический эффект обычно отмечается после двух недель лечения, а максимальный эффект развивается через четыре недели. Поэтому дозировку не следует изменять раньше, чем через четыре недели после начала приема препарата в предыдущей дозе.

*Гиперлипидемия (наследственная гетерозиготная и ненаследственная гиперхолестеринемия) и комбинированная (смешанная) дислипидемия (Фредриксоновский тип IIa и IIb)*

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг ежедневно. В зависимости от требуемого эффекта суточная доза может быть увеличена не более, чем до 80 мг.

*Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Диапазон доз составляет 10-80 мг. У пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией аторвастатин должен применяться в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения или если терапия с помощью других методов невозможна.

*Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у детей (в возрасте 10-17 лет)*

Рекомендованная стартовая доза аторвастатина составляет 10 мг/день. Максимальная рекомендованная доза – 20 мг/день (дозы выше 20 мг не представлены в исследованиях у данной популяции пациентов). Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от рекомендованной цели лечения. Изменение дозы следует проводить с интервалами 4 недели или более.

*Профилактика сердечно-сосудистых осложнений*

В исследованиях по профилактике сердечно-сосудистых осложнений применялась доза 10 мг в сутки. Для достижения необходимых уровней холестерина может потребоваться применение более высоких доз.

*Особые группы пациентов*

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина или снижение уровня ХС ЛПНП в плазме. Следовательно, нет необходимости в коррекции дозы аторвастатина у пациентов с заболеваниями почек.

*Пациенты с нарушениями функции печени*

Необходима осторожность в связи с замедлением выведения препарата из организма (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

*Применение препарата у пациентов пожилого возраста*

При приеме препарата в рекомендуемых дозах его эффективность и безопасность у пациентов старше 70 лет не отличается от таковых в общей популяции.

### *Комбинированное применение гиполипидемических средств*

Аторвастатин можно назначать с секвестрантами желчных кислот. Сочетание ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и фибратов требует крайней осторожности (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Дозирование у пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол или некоторые ингибиторы протеаз*

Пациентам, принимающим циклоспорин или ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир) или вируса гепатита С (телапревир), следует избегать терапии аторвастатином. У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих лопинавир в комбинации с ритонавиром, необходимо соблюдать осторожность при назначении аторвастатина, и лечение необходимо проводить минимальной эффективной дозой. У пациентов, принимающих кларитромицин, итраконазол, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих комбинации саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавира или фосампренавира и ритонавира, доза аторвастатина должна быть ограничена до 20 мг, при этом рекомендуется проводить соответствующее клиническое обследование для подтверждения эффективности низких доз аторвастатина.

У пациентов, принимающих ингибитор ВИЧ-протеазы нелфинавир, или ингибитор протеаз вируса гепатита С боцепревир, доза аторвастатина должна быть ограничена до 40 мг, при этом также рекомендуется проводить соответствующее клиническое обследование для подтверждения эффективности низких доз аторвастатина (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Если Вы забыли принять Аторвастатин, примите таблетку как можно скорее, пока не приблизилось время очередного приема. Если подошло время для приема следующей дозы лекарства, не принимайте пропущенную дозу. Нельзя удваивать дозировку лекарственного средства для компенсации пропущенной! Далее препарат применяется согласно рекомендованному режиму дозирования.

Не прекращайте прием Аторвастатина без предварительной консультации с лечащим врачом!

### **Побочное действие**

Побочные эффекты, которые могут возникнуть в процессе лечения аторвастатином, подразделяются на следующие группы по частоте возникновения: очень частые ( $\geq 1/10$ ); частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редкие ( $< 1/10000$ ); неизвестные (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

*Инфекции и инвазии:* частые: назофарингит, инфекции мочевыводящих путей.

*Нарушения со стороны системы кровотока:* редкие: тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частые: аллергические реакции; очень редкие: анафилаксия.

*Нарушения метаболизма и питания:* частые: гипергликемия; нечастые: гипогликемия, потеря веса, анорексия.

*Психические расстройства:* нечастые: кошмарные сновидения, бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы:* частые: головная боль; нечастые: головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; редкие: периферическая нейропатия.

*Нарушения со стороны органа зрения:* нечастые: ухудшение остроты зрения; редкие: расстройства зрения.

*Нарушения со стороны органа слуха и системы лабиринта:* нечастые: тиннитус (шум в ушах); очень редкие: потеря слуха.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:* частые: боль в горле, носовые кровотечения.

*Гепатобилиарные нарушения:* нечастые: гепатит; редкие: холестаз; очень редкие: печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны ЖКТ:* частые: тошнота, метеоризм, диспепсия, запор, диарея; нечастые: рвота, боли в области живота, отрыжка, панкреатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечастые: крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция; редкие: ангионевротический отек, буллезная сыпь (мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы:* частые: миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, опухание суставов; нечастые: боль в шее, мышечное утомление; редкие: миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, иногда осложненная разрывами; неизвестные: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:* очень редкие: гинекомастия.

*Общие нарушения:* нечастые: астения, периферические отеки, недомогание, боль в груди, утомляемость, лихорадка.

*Лабораторные показатели:* частые: отклонения функциональных проб печени, повышенные уровни креатинкиназы (КК) в крови; нечастые: положительные результаты анализа на лейкоциты в моче.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, при терапии аторвастатином у пациентов отмечались повышенные уровни трансаминаз в сыворотке. Данные изменения носили, как правило, слабый, преходящий характер и не требовали прерывания терапии. Клинически существенные (превышение верхнего предела нормы более, чем в 3 раза) повышенные уровни трансаминаз в сыворотке отмечались у 0,8% пациентов, получавших аторвастатин.

Данные отклонения были дозозависимыми и обратимыми у всех пациентов. Повышенные уровни креатинкиназы (КК), превышавшие более чем в 3 раза верхний предел нормы, наблюдались у 2,5% пациентов, получавших аторвастатин; схожие результаты отмечены при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в клинических исследованиях. Уровни, превышавшие в 10 раз верхний предел нормы, отмечались у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин.

*Перечисленные далее нежелательные явления наблюдались при применении отдельных статинов:* сексуальная дисфункция, депрессия, редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии, сахарный диабет.

При появлении побочных эффектов сообщите об этом лечащему врачу. Это касается всех возможных побочных эффектов, включая и таковые, не описанные в данном листке-вкладыше.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность; активные заболевания печени; повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза) неясного генеза; женщины репродуктивного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; беременность; период лактации; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), за исключением лечения гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии; совместный прием с ингибиторами протеазы ВИЧ (telaprevir, tipranavir+ritonavir).

Аторвастатин можно назначать женщине репродуктивного возраста только если достоверно известно, что она не беременна и проинформирована о потенциальной опасности препарата для плода.

*С осторожностью:* алкоголизм, заболевания печени в анамнезе, тяжелые нарушения электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, артериальная гипотензия, геморрагический инсульт, тяжелые острые инфекции (сепсис), неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травма.

## **Передозировка**

*Симптомы:* специфические признаки передозировки не установлены. Вероятными симптомами могут являться боли в области печени, острая почечная недостаточность; при длительном применении – миопатия и рабдомиолиз.

*Лечение:* специфического антидота нет, симптоматическая терапия и мероприятия по предупреждению дальнейшего всасывания (промывание желудка и прием активированного угля). Аторвастатин в значительной степени связывается с белками плазмы крови, вследствие чего гемодиализ неэффективен. При развитии миопатии с последующим рабдомиолизом и острой почечной недостаточности (редко) – немедленная отмена препарата и введение диуретика и раствора натрия гидрокарбоната. Рабдомиолиз может привести к развитию гиперкалиемии, для устранения которой требуется внутривенное введение хлорида кальция или глюконата кальция, инфузия глюкозы с инсулином, использование ионообменников ионов калия или в тяжелых случаях – проведение гемодиализа.

## **Меры предосторожности**

### *Нарушение функции печени*

Рекомендуется проконтролировать функцию печени (активность печеночных ферментов) до начала лечения аторвастатином, а также повторно по клиническим показаниям. Поступали редкие постмаркетинговые сообщения о случаях фатальной и несмертельной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, включая аторвастатин. Если в процессе приема аторвастатина развиваются серьезные повреждения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой, то лечение следует немедленно прекратить. Если не установлены другие причины нарушения функции печени, то прием аторвастатина не возобновляют.

Аторвастатин следует назначать с осторожностью пациентам, которые употребляют алкоголь и/или с заболеваниями печени в анамнезе. Болезни печени в активной фазе или повышение активности трансаминаз с неизвестной причиной являются противопоказанием для назначения аторвастатина.

### *Профилактика инсульта посредством интенсивного снижения уровня холестерина*

В ходе проведенных исследований было установлено, что среди пациентов, не страдающих коронарной болезнью сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку геморрагический инсульт отмечался чаще у пациентов, получавших 80 мг аторвастатина, чем у пациентов, получавших плацебо. В особенности повышенный риск наблюдался у пациентов, уже перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт на момент начала исследования. Применительно к пациентам с ранее перенесенным геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом баланс соотношения риск/польза дозы аторвастатина 80 мг не ясен; следует тщательно оценить возможный риск геморрагического инсульта, прежде чем начинать терапию.

### *Влияние на скелетные мышцы*

При лечении аторвастатином, как и при применении подобных препаратов этой группы, редко отмечались случаи рабдомиолиза, которые сопровождалась острой почечной недостаточностью, возникающей в результате миоглобинурии. Почечная недостаточность в анамнезе может являться фактором риска для развития рабдомиолиза. У таких пациентов необходимо проводить более тщательный мониторинг функций скелетной мускулатуры.

Лечение аторвастатином, как и другими статинами, может вызвать миопатию, которая проявляется болью и слабостью в мышцах в сочетании с повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. Одновременный прием высоких доз аторвастатина и некоторых лекарственных средств, таких как циклоспорин и сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кларитромицин, итраконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы), повышает риск развития миопатии/рабдомиолиза.

Имеются редкие сообщения о развитии иммунной некротической миопатии, аутоиммунной миопатии, связанные с приемом статинов. Иммунная некротическая миопатия характеризуется проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня креатинкиназы, которые сохраняются и после прекращения лечения статинами; при биопсии мышц выявляется некротическая миопатия без значительного воспаления; улучшение наступает при приеме иммуносупрессивных препаратов.

Миопатию следует подозревать у любых пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. Больных необходимо предупредить о том, что им следует немедленно сообщить врачу о появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Терапию аторвастатином следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии.

Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышался при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, ингибитора протеазы гепатита С телупревира, комбинации ингибиторов ВИЧ-протеазы, в том числе саквинавира и ритонавира, лопинавира и ритонавира, типранавири и ритонавира, фосампренавира, фосампренавира и ритонавира, никотиновой кислоты или азольных противогрибковых средств. Назначая аторвастатин в сочетании с фибратами, эритромицином, кларитромицином, комбинацией саквинавира и ритонавира, лопинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавира, фосампренавира и ритонавира, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах, следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения, и регулярно наблюдать за пациентами с целью выявления любых признаков или симптомов болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в периоды повышения дозы любого препарата. Низкие начальная и поддерживающая дозы аторвастатина должны назначаться при приеме одновременно с указанными препаратами. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии.

Рекомендации по назначению взаимодействующих лекарственных средств приведены в таблице 1.

Таблица 1. Лекарственное взаимодействие, связанное с повышенным риском развития миопатии/рабдомиолиза

<b>Взаимодействующие лекарственные средства</b>	<b>Предписанные рекомендации</b>
Циклоспорин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (типранавир + ритонавир), ингибитор протеазы гепатита С (телупревир)	Следует избегать приема аторвастатина
Ингибитор ВИЧ-протеазы (лопинавир + ритонавир)	Использовать с осторожностью, в минимально возможной эффективной дозе
Кларитромицин, итраконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы (саквинавир + ритонавир*, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир)	Не превышать суточной дозы 20 мг
Ингибитор ВИЧ-протеазы (нелфинавир), ингибитор протеазы гепатита С (боцепревир)	Не превышать суточной дозы 40 мг

\* Применять с осторожностью в самой низкой дозе.

Случаи миопатии, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы при совместном приеме аторвастатина с колхицином, поэтому в этом случае необходимо соблюдать осторожность.

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

#### *До начала терапии*

Аторвастатин следует назначать с осторожностью пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу. Уровень КФК следует определять до начала терапии в следующих случаях:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные заболевания в индивидуальном или семейном анамнезе;
- предшествующая мышечная токсичность в связи с применением статинов или фибратов;
- предшествующее заболевание печени и/или злоупотребление алкоголем;
- пациенты пожилого возраста (старше 70 лет) – необходимость данных лабораторных исследований в этом случае вызвана также наличием других факторов предрасположенности к рабдомиолизу;
- случаи повышенной концентрации в плазме (например, случаи взаимодействия и применения в особых популяциях, включая генетические субпопуляции).

В перечисленных выше случаях следует оценить соотношение между риском и возможной пользой, рекомендуется клиническое наблюдение.

При существенном повышении концентрации КФК (превышение верхнего предела нормы более чем в 5 раз) на исходном уровне начинать лечение не следует.

#### *Измерение уровней КФК*

Не следует измерять уровень КФК после тяжелой физической нагрузки или при наличии других факторов, ответственных за повышение уровня КФК, так как это осложнит интерпретацию результатов анализа. Если исходные уровни КФК заметно повышены (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы), необходимо для подтверждения результатов через 5-7 дней сделать повторный анализ.

#### *Эндокринная функция*

Повышение содержания HbA<sub>1c</sub> и сывороточного уровня глюкозы натощак было зарегистрировано при приеме ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в том числе и аторвастатина. Статины влияют на синтез холестерина и теоретически могут затормозить продукцию гормонов коры надпочечников и/или половых стероидных гормонов. Клинические исследования показали, что аторвастатин не снижает основную концентрацию кортизола в плазме и не оказывает негативного влияния на резерв надпочечников. Действие статинов на мужскую фертильность не было изучено на достаточном количестве пациентов. Эффекты, если таковые имеются, на гипофизарно-гонадную систему у женщин в период менопаузы неизвестны. Необходимо соблюдать осторожность при назначении статинов с препаратами, которые могут понизить уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, таких как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

#### *Сахарный диабет*

Статины, как класс, способны повышать глюкозу крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать гипергликемию, требующую проведения стандартных мероприятий по лечению диабета. В то же время снижение статинами риска сердечно-сосудистых осложнений превалирует над риском диабета, поэтому прекращение терапии статинами не требуется. Пациенты с риском развития диабета (глюкоза натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>, повышенные показатели триглицеридов, артериальная гипертензия) нуждаются в клиническом наблюдении и проведении биохимических анализов.

#### *Интерстициальное заболевание легких*

При проведении терапии с применением некоторых статинов, в особенности при длительной терапии, крайне редко наблюдались случаи интерстициального заболевания легких. Проявления заболевания включают такие симптомы, как диспноэ, сухой кашель и



ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, ~~снижение~~ массы тела и лихорадочное состояние). В случае подозрения на интерстициальное заболевание легких терапию статинами следует прекратить.

*Специальная информация о вспомогательных веществах лекарственного средства*

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

*Применение у пациентов пожилого возраста*

Пожилой возраст (65 лет и старше) является предрасполагающим фактором для миопатии, поэтому аторвастатин следует назначать пожилым пациентам с осторожностью.

*Применение во время беременности и в период лактации*

Если Вы беременны или кормите грудью, если Вы предполагаете, что беременны или не исключаете у себя вероятности наступления беременности, сообщите об этом своему лечащему врачу.

*Женщины репродуктивного возраста*

Женщины репродуктивного возраста в ходе терапии должны пользоваться эффективными методами контрацепции.

*Беременность*

Применение аторвастатина противопоказано в период беременности (см. раздел «Противопоказания»). Были получены сообщения о врожденных аномалиях развития после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования на животных продемонстрировали наличие токсического воздействия на репродуктивную функцию. При приеме беременной женщиной аторвастатина возможно снижение у плода уровней мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, отмена гиполипидемических лекарственных средств во время беременности не оказывает существенного влияния на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией. В связи с этим, аторвастатин не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность или при подозрении на беременность. Необходимо приостановить прием аторвастатина на время беременности.

*Грудное вскармливание*

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко у человека. В исследованиях на животных концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. Применение аторвастатина в период грудного вскармливания противопоказано, женщинам, принимающим аторвастатин, следует прекратить грудное вскармливание (см. раздел «Противопоказания»).

*Фертильность*

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на мужскую или женскую фертильность.

*Влияние на способность к управлению транспортом и потенциально опасными механизмами:* сообщений о неблагоприятном влиянии аторвастатина на концентрацию внимания не имеется.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Если в настоящее время или в недавнем прошлом Вы принимали другие лекарственные средства, сообщите об этом врачу.

*Влияние одновременно принимаемых лекарственных средств на аторвастатин*

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом белков-переносчиков, например, транспортера печеночного захвата OATP1B1.

Одновременный прием аторвастатина и ингибиторов изофермента CYP3A4 или белков-переносчиков может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышению риска развития миопатии. Данный риск также может повышаться при

одновременном применении аторвастатина с другими лекарственными средствами, способными вызывать развитие миопатии, такими как производные фиброевой кислоты и эзетимиб (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Ингибиторы СУР3А4*

Известно, что мощные ингибиторы СУР3А4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина (см. таблицу 2 и специальную информацию ниже).

Необходимо, по возможности, избегать одновременного применения мощных ингибиторов СУР3А4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делагирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.).

Поэтому, если одновременного применения этих лекарственных средств с аторвастатином избежать нельзя, рекомендуется использовать более низкие начальные и более низкие максимальные дозировки аторвастатина, а также осуществлять надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. таблицу 2).

Умеренные ингибиторы изофермента СУР3А4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 2). При использовании эритромицина в сочетании со статинами отмечался повышенный риск развития миопатии. Исследования по взаимодействию с оценкой влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что как амиодарон, так и верапамил ингибируют активность СУР3А4, и их одновременное применение с аторвастатином может приводить к повышению воздействия аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов СУР3А4 рекомендуется назначать более низкие максимальные дозировки аторвастатина, а также осуществлять надлежащий клинический мониторинг состояния пациента. После начала применения или коррекции дозы ингибитора следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациента.

#### *Индукторы СУР3А4*

При совместном применении аторвастатина с индукторами цитохрома Р450 3А (например, с эфавиренцем, рифампином, препаратами зверобоя) может наблюдаться переменное снижение концентрации аторвастатина в плазме крови. Благодаря двойному механизму действия рифампина (индукция цитохрома Р450 3А и ингибирование белка-переносчика ОАТР1В1, обеспечивающего захват гепатоцитами) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампина, поскольку отложенное применение аторвастатина после применения рифампина было связано с существенным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови. Тем не менее, неизвестно, влияет ли применение рифампина на концентрацию аторвастатина в клетках печени. Поэтому, если одновременного применения аторвастатина и рифампина избежать нельзя, следует организовать надлежащее наблюдение за состоянием пациентов.

#### *Ингибиторы белков-переносчиков*

При применении ингибиторов транспортных белков (например, циклоспорина) может отмечаться повышение системного воздействия аторвастатина (см. таблицу 2). Влияние процесса ингибирования транспортеров, участвующих в печеночном захвате, на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если одновременное применение неизбежно, следует организовать клиническое наблюдение с целью оценки эффективности (см. таблицу 2).

#### *Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты*

При монотерапии фибратами отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. Риск развития данных явлений может возрасти при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если одновременного применения нельзя избежать, рекомендуется для достижения терапевтической цели

применять минимальную дозу аторвастатина, а также следует организовать надлежащее наблюдение за состоянием пациентов (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Эзетимиб*

При монотерапии эзетимибом отмечены случаи развития мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. Следовательно, риск развития данных явлений может увеличиваться при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. У таких пациентов рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга.

#### *Колестипол*

При одновременном применении аторвастатина с колестиполом отмечалось снижение концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови (приблизительно на 25%). Вместе с тем, при совместном применении липримара и колестипола липидные эффекты были более выраженными, чем в случае соответствующих монотерапий.

#### *Фузидовая кислота*

Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидовой кислоты не проводились. Как и в случае с другими статинами, мышечные нарушения, включая рабдомиолиз, отмечались в период пострегистрационного наблюдения при одновременном применении аторвастатина и фузидовой кислоты. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Таким пациентам показано тщательное наблюдение, а также может потребоваться временное прекращение приема аторвастатина.

#### *Колхицин*

Несмотря на то, что исследования взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, при одновременном применении аторвастатина и колхицина были зарегистрированы случаи развития миопатии. При совместном назначении аторвастатина с колхицином следует соблюдать осторожность.

#### *Влияние аторвастатина на другие лекарственные средства*

##### *Дигоксин*

При совместном многократном применении дигоксина и 10 мг аторвастатина отмечено незначительное повышение концентрации дигоксина в равновесном состоянии. Пациентам, принимающим дигоксин, показано проведение надлежащего наблюдения.

##### *Оральные контрацептивы*

При совместном применении аторвастатина и оральных контрацептивов наблюдалось повышение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме крови.

##### *Варфарин*

В ходе клинического исследования с участием пациентов, проходивших длительную терапию варфарином, при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки с варфарином в течение первых 4 дней лечения наблюдалось незначительное снижение протромбинового времени (примерно на 1,7 секунды), которое возвращалось в норму в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что важные с клинической точки зрения случаи антикоагулянтного взаимодействия отмечались крайне редко, определение протромбинового времени следует проводить перед началом применения аторвастатина у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, и повторять его довольно часто на ранней стадии терапии с целью подтверждения отсутствия существенного изменения данного показателя. После документально подтвержденной стабилизации протромбинового времени можно продолжать контролировать его с интервалами, принятыми при лечении кумариновыми антикоагулянтами. При изменении дозировки аторвастатина или прекращении его применения следует повторно проводить эту же процедуру. При проведении терапии аторвастатином у пациентов, не принимающих антикоагулянты, случаи кровотечения или изменения протромбинового времени не отмечались.

##### *Дети*

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов. Степень лекарственного взаимодействия у пациентов детского возраста

неизвестна. Приведенные выше сведения о лекарственном взаимодействии, а также предупреждения и меры предосторожности, указанные в разделе «Меры предосторожности», следует учитывать и у пациентов детского возраста.

Таблица 2. Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC <sup>+</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
Типранавир 500 мг 2 раза/сут / ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 8 дней (с 14 по 21 день)	40 мг в 1 день, 10 мг на 20 дней	9,4 кратное ↑	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг. У этих пациентов рекомендуется проведение клинического мониторинга.
Телапревир 750 мг 1 раз/8 часов, 10 дней	20 мг, однократно	7,9 кратное ↑	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	8,7 кратное ↑	
Лопинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	20 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	5,9 кратное ↑	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 20 мг, показано проведение клинического мониторинга.
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут, 9 дней	80 мг 1 раз/сут в течение 8 дней	4,4 кратное ↑	
Саквинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир (300 мг 2 раза/сут с 5-7 день, с последующим повышением дозы до 400 мг 2 раза/сут на 8 день), на 4-18 день, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,9 кратное ↑	
Дарунавир 300 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 9 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,3 кратное ↑	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 40 мг, показано проведение клинического мониторинга.
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 4 дня	40 мг однократно	3,3 кратное ↑	
Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	2,5 кратное ↑	

Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	2,3 кратное ↑	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	1,7 кратное ↑ <sup>&amp;</sup>	Особых рекомендаций нет.
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз/сут*	40 мг однократно	37% ↑	Не рекомендовано применять аторвастатин одновременно с большими количествами грейпфрутового сока.
Дилтиазем 240 мг 1 раз/сут, 28 дней	40 мг однократно	51% ↑	После начала приема дилтиазема или коррекции его дозировки показано проведение надлежащего клинического мониторинга.
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	10 мг, однократно	33% ↑ <sup>&amp;</sup>	У этих пациентов рекомендуется более низкая максимальная доза, а также проведение клинического мониторинга.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг однократно	18% ↑	Особых рекомендаций нет.
Циметидин 300 мг 4 раза/сут, 2 недели	10 мг 1 раз/сут в течение 2 недель	менее, чем на 1% ↓ <sup>&amp;</sup>	Особых рекомендаций нет.
Антацидное средство, в форме суспензии, содержащее гидроксиды магния и алюминия, 30 мл 4 раза/сут, 2 недели	10 мг 1 раз/сут в течение 4 недель	35% ↓ <sup>&amp;</sup>	Особых рекомендаций нет.
Эфавиренз 600 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	41% ↓	Особых рекомендаций нет.
Рифампин 600 мг 1 раз/сут, 7 дней (одновременное применение)	40 мг однократно	30% ↑	Если одновременного применения избежать невозможно, рекомендуется применять аторвастатин и рифампин одновременно и проводить клинический мониторинг состояния пациента.
Рифампин 600 мг 1 раз/сут, 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	80% ↓	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	35% ↑	У этих пациентов рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга.
Фенофибрат 160 мг 1 раз/сут, 7 дней	40 мг однократно	3% ↑	У этих пациентов рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга.
Боцепревир 800 мг 3	40 мг однократно	2,3	У этих пациентов

раза/сут, 7 дней		кратное ↑	рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга. При одновременном применении с боцепревиром суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.
------------------	--	-----------	--

<sup>†</sup> Данные, приведенные в виде x-кратного изменения, отображают простое соотношение между одновременным приемом и приемом аторвастатина в виде монотерапии (т. е. 1-кратное изменение = нет изменений). Данные, приведенные в виде % изменений, отображают разницу в процентах по сравнению с приемом аторвастатина в виде монотерапии (т.е. 0% = нет изменений).

<sup>#</sup> Информация по клинической значимости приведена в разделах «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

<sup>\*</sup> В состав входит один или несколько компонентов, угнетающих активность CYP3A4, которые могут повышать концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, подвергающихся метаболическим превращениям под влиянием этого фермента. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводило к снижению AUC орто-гидроксилированного активного метаболита на 20,4%. Употребление значительного количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) приводило к повышению AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных соединений (аторвастатина и его метаболитов).

<sup>&</sup> Общая эквивалентная активность аторвастатина.

Таблица 3. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых лекарственных средств

Аторвастатин и режим дозирования	Совместно принимаемое лекарственное средство		
	Лекарственное средство / доза (мг)	Изменение AUC <sup>†</sup>	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз/сут в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз/сут, 20 дней	15% ↑	Следует проводить надлежащий мониторинг состояния пациентов, принимающих дигоксин.
40 мг 1 раз/сут в течение 22 дней	Пероральное противозачаточное средство, 1 раз/сут, 2 месяца - норэтиндрон, 1 мг - этинилэстрадиол, 35 мкг	28% ↑ 19% ↑	Особых рекомендаций нет.
80 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	*Феназон, 600 мг, однократно	3% ↑	Особых рекомендаций нет.
10 мг однократно	Типранавир 500 мг 2 раза/сут / ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	Без изменений	Особых рекомендаций нет.
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	27% ↓	Особых рекомендаций нет.
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	Без изменений	Особых рекомендаций нет.

<sup>†</sup> Данные, представленные в виде изменения в %, отображают разницу в процентах по сравнению с монотерапией аторвастатином (т. е. 0% = нет изменений).

\* Одновременное многократное применение аторвастатина и феназона практически не оказывало или оказывало незначительное влияние на клиренс феназона.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Упаковка**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

**Отпуск из аптек**

По рецепту.

---

**Производитель:**

РУП "Белмедпрепараты",

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: [medic@belmedpreparaty.com](mailto:medic@belmedpreparaty.com)

---

