



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Аторвастатин ФТ 10 мг: каждая таблетка содержит в качестве действующего вещества 10,0 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция).

Аторвастатин ФТ 20 мг: каждая таблетка содержит в качестве действующего вещества 20,0 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция).

Аторвастатин ФТ 40 мг: каждая таблетка содержит в качестве действующего вещества 40,0 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Аторвастатин ФТ 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Аторвастатин ФТ 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Аторвастатин ФТ 40 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

##### Гиперхолестеринемия

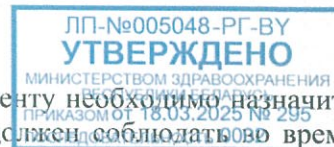
Аторвастатин ФТ назначается в качестве дополнения к диете для снижения повышенного уровня общего холестерина (ОХс), холестерина ЛПНП (Хс-ЛПНП), апополипротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте от 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, в том числе наследственной (гетерозиготной) гиперхолестеринемией или комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (Фредриксоновский тип IIa и IIb), когда диета и другие немедикаментозные меры не оказывают достаточного эффекта.

Аторвастатин ФТ также назначается для снижения уровня ОХс и Хс-ЛПНП у взрослых с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или в случае, когда использование других методов невозможно.

##### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов с высоким риском развития первого сердечно-сосудистого события (см. раздел 5.1) в качестве дополнительной меры на фоне коррекции других факторов риска.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения



### Режим дозирования

Перед началом применения препарата Аторвастатин ФТ пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время лечения.

Дозу препарата необходимо подбирать индивидуально с учетом исходного уровня Хс-ЛПНП, цели терапии и ответа пациента на проводимое лечение.

Стандартная начальная доза препарата – 10 мг один раз в сутки. Коррекцию дозы следует проводить с интервалами в 4 недели или более. Максимальная доза препарата составляет 80 мг один раз в сутки.

### *Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия*

У большинства пациентов удается добиться контроля состояния при применении препарата Аторвастатин ФТ в дозе 10 мг один раз в сутки. Терапевтический эффект проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через 4 недели. Достигнутый эффект сохраняется при проведении длительной терапии.

### *Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия*

Начальная доза препарата Аторвастатин ФТ составляет 10 мг один раз в сутки. Доза препарата должна подбираться индивидуально. Коррекцию дозы необходимо производить каждые 4 недели до достижения дозы 40 мг в сутки. После чего дозу препарата можно увеличить до максимальной дозы – 80 мг или назначить комбинированное лечение секвестрантами желчных кислот и аторвастатином в дозе 40 мг один раз в сутки.

### *Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия*

Данные по применению ограничены (см. раздел 5.1).

Доза аторвастатина у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки (см. раздел 5.1). У этих пациентов аторвастатин следует применять в качестве вспомогательного средства в комбинации с другими гиполипидемическими методами лечения (например, ЛПНП-аферезом) или когда использование этих методов невозможно.

### *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний*

В основных исследованиях по профилактике применялась доза препарата 10 мг в сутки. Для достижения уровней холестерина (ЛПНП), отвечающих требованиям современных руководств, может понадобиться применение более высоких доз препарата.

### *Нарушение функции почек*

Коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел 4.4).

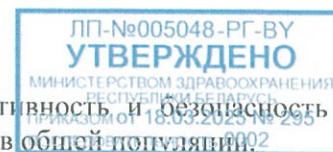
### *Нарушение функции печени*

Аторвастатин ФТ следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2). Применение препарата Аторвастатин ФТ противопоказано у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3).

### *Одновременное применение с другими лекарственными средствами*

У пациентов, которые одновременно принимают противовирусные препараты элбасвир/гразопревир для лечения гепатита С или препарат летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции и аторвастатин, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/сут (см. разделы 4.4 и 4.5).

Не рекомендуется применение аторвастатина у пациентов, принимающих летермовир совместно с циклоспорином (см. разделы 4.4 и 4.5).



#### Лица пожилого возраста

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

#### Дети

##### Гиперхолестеринемия

Лечение должен проводить врач, имеющий опыт лечения гиперлипидемии у детей. Для достижения эффекта необходимо регулярно проводить повторное обследование пациентов.

Рекомендуемая начальная доза аторвастатина для пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10 лет и старше составляет 10 мг в сутки (см. раздел 5.1). Дозу можно увеличивать до 80 мг ежедневно с учетом индивидуальной реакции на лечение и переносимости. Дозы должны быть индивидуализированы в соответствии с рекомендованной целью терапии. Корректировки следует делать с интервалами в 4 недели или больше. Титрация дозы до 80 мг ежедневно поддерживается данными исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, и ограниченными клиническими данными исследований, проведенных с участием детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (см. разделы 4.8 и 5.1).

Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности, полученные в ходе открытых исследований у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 10 лет. Аторвастатин не показан для лечения пациентов младше 10 лет. Имеющиеся на сегодняшний момент данные представлены в разделах 4.8, 5.1, 5.2, но рекомендации касательно дозирования не могут быть даны.

У пациентов данной категории может быть более целесообразным применение других лекарственных форм/дозировок.

##### Способ применения

Аторвастатин ФТ предназначен для приема внутрь. Всю суточную дозу аторвастатина следует принимать в один прием в любое время дня, независимо от приема пищи.

#### **4.3. Противопоказания**

Применение препарата Аторвастатин ФТ противопоказано пациентам:

- с гиперчувствительностью к действующему веществу, а также к любому из вспомогательных веществ (см. раздел 6.1);
- с заболеванием печени в активной фазе или устойчивым повышением активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза;
- во время беременности, грудного вскармливания и у женщин репродуктивного возраста, не использующих надлежащие методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- получающим противовирусные препараты глекапревир/пибрентасвир для лечения гепатита С.

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

##### Нарушение функции печени

До начала лечения и периодически во время лечения необходимо контролировать показатели функции печени. При развитии у пациентов любых проявлений или симптомов, свидетельствующих о нарушении функции печени, следует провести у них определение биохимических показателей ее функции. При повышении активности трансаминаз их уровень следует контролировать вплоть до нормализации. Если активность трансаминаз, более чем в 3 раза превышающая верхнюю границу нормы (ВГН), сохраняется, рекомендуется снизить дозу или отменить прием препарата Аторвастатин ФТ (см. раздел 4.8).



Следует с осторожностью применять Аторвастатин ФТ у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих в анамнезе заболевания печени.

#### Профилактика инсульта путем интенсивного снижения уровня холестерина (исследование SPARCL)

По данным post-hoc анализа подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС), недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), частота геморрагического инсульта была выше у пациентов, которые первоначально получали аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с плацебо. Повышенный риск особенно часто отмечался у пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт на момент включения в исследование. Для пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт, соотношение риска и пользы аторвастатина в дозе 80 мг неизвестно, поэтому перед началом лечения необходимо тщательно проанализировать потенциальный риск возникновения геморрагического инсульта (см. раздел 5.1).

#### Влияние на скелетную мускулатуру

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, аторвастатин в редких случаях может оказывать влияние на скелетные мышцы и вызывать развитие миалгии, миозита и миопатии, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза (потенциально опасного для жизни состояния), который характеризуется выраженным повышением уровня креатинкиназы (КК) (в >10 раз выше ВГН), миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к развитию почечной недостаточности.

Имеются очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется стойкой слабостью проксимальной мускулатуры и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на отмену лечения статинами, наличие антител к ГМГ-КоА-редуктазе и улучшение на фоне приема иммунодепрессантов.

#### *До начала лечения*

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами риска развития рабдомиолиза. Перед началом приема статинов следует проводить определение уровня КК в следующих случаях:

- при нарушении функции почек;
- при гипотиреозе;
- при наличии в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышечной ткани;
- при наличии в анамнезе миотоксичности при применении статинов или фибратов;
- при наличии в анамнезе заболевания печени и/или злоупотребление алкоголем;
- у пожилых людей (в возрасте >70 лет) при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию рабдомиолиза, следует рассмотреть вопрос о необходимости определения уровня КК;
- в ситуациях, которые могут приводить к повышению уровня препарата в плазме крови, например, в случае лекарственного взаимодействия (см. раздел 4.5) и при применении особыми популяциями пациентов, включая генетические субпопуляции (см. раздел 5.2).

В таких ситуациях необходим анализ риска по отношению к возможному положительному эффекту и показано проведение клинического мониторинга.

Если на начальном этапе уровень КК значительно повышен (в >5 раз выше ВГН), не следует начинать лечение препаратом.



#### Определение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после нагрузок или при наличии любой другой вероятной причины повышения КК, поскольку это затрудняет интерпретацию полученных результатов. Если уровни КК на начальном этапе значительно повышены (в  $>5$  раз выше ВГН), следует провести повторное определение уровней КК через 5-7 дней для подтверждения результатов.

#### Во время лечения

- Пациентов необходимо попросить сразу же сообщать о развитии мышечной боли, судорогах в мышцах или слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры тела.
- Если такие симптомы возникают в период лечения пациента аторвастатином, следует определить уровень КК. Если окажется, что он значительно повышен (в  $>5$  раз выше ВГН), лечение следует прекратить.
- Если симптомы со стороны мышечной ткани носят тяжелый характер и вызывают ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения, даже если уровень КК в  $\leq 5$  раз превышает ВГН.
- Если симптомы исчезли и нормализовался уровень КК, то можно рассмотреть вопрос о повторном применении аторвастатина или другого препарата из этой группы в самой низкой дозировке при тщательном мониторинге.
- Необходимо прекратить прием аторвастатина, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК (в  $>10$  раз выше ВГН) или был выставлен диагноз рабдомиолиза или заподозрено его развитие.

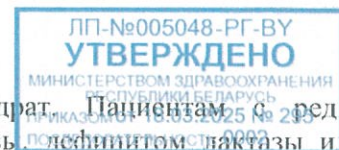
#### Сопутствующее лечение другими лекарственными препаратами

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина и некоторых лекарственных средств, которые могут увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме крови, таких как мощные ингибиторы СYP3A4 или транспортных белков (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанапавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и т.д.). Риск развития миопатии также может повышаться при одновременном применении гемфиброзила и других производных фибросевой кислоты, противовирусных препаратов для лечения гепатита С (HCV) (таких как боцепревира, талапревира, элбасвира/гразопревира, ледипасвира/софосбувира), эритромицина, ниацина или эзетимиба. По возможности вместо этих лекарственных средств рекомендуется назначать альтернативные препараты, не вступающие в лекарственное взаимодействие.

В случае необходимости применения аторвастатина с указанными выше препаратами, следует провести тщательную оценку пользы и риска сопутствующего лечения. Если пациенты получают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется использовать более низкую максимальную дозировку аторвастатина. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть вопрос об использовании меньшей начальной дозы аторвастатина и проведении надлежащего клинического мониторинга состояния этих пациентов (см. раздел 4.5).

Риск развития миопатии и/или рабдомиолиза может быть повышен при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, аторвастатина) и даптомицина (см. раздел 4.5). Следует рассмотреть возможность временной приостановки приема Аторвастатин ФТ у пациентов, принимающих даптомицин, за исключением случаев, когда





#### Вспомогательные вещества

Препарат Аторвастатин ФТ содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкой встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат Аторвастатин ФТ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Влияние одновременно принимаемых лекарственных средств на аторвастатин

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами для OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (БРРМЖ), которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина (см. раздел 5.2).

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 фибровой кислоты и эзетимиб (см. разделы 4.3 и 4.4).

##### *Ингибиторы CYP3A4*

Известно, что мощные ингибиторы CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина (см. таблицу 1 и специальную информацию ниже). Необходимо, по возможности, избегать одновременного применения мощных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делагирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола, некоторых противовирусных препаратов, используемых в лечении HCV (например, элбасвир/гразопревир), 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 1). Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 1). 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 CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может приводить к повышению воздействия аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов CYP3A4 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 CYP3A4*

При совместном применении аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A4 (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 одностороннее 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 переносчиков*

При применении ингибиторов транспортных белков может отмечаться повышение системного воздействия аторвастатина. Циклоспорин и леретемовир являются ингибиторами переносчиков, которые участвуют в элиминации аторвастатина, таких как ОАТР1В1/1В3, ингибиторы Р-гликопротеина и БРРМЖ, приводящих к повышенной системной экспозиции аторвастатина (см. таблицу 1). Влияние процесса ингибирования транспортеров, участвующих в печеночном захвате, на экспозицию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если одновременное применение неизбежно, следует организовать клиническое наблюдение с целью оценки эффективности (см. таблицу 1). Не рекомендуется применение аторвастатина у пациентов, принимающих леретемовир совместно с циклоспорином (см. раздел 4.4).

#### *Гемфиброзил / производные фиброевой кислоты*

При монотерапии фибратами отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. Риск развития данных явлений может возрастать 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 4.4).

#### *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.

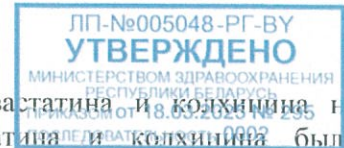
#### *Колестипол*

При одновременном применении аторвастатина с колестиполом отмечалось снижение концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови (отношение концентрации аторвастатина: 0,74). Вместе с тем, при совместном применении аторвастатина и колестипола липидные эффекты были более выраженными, чем в случае соответствующих монотерапий.

#### *Фузидиевая кислота*

Риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза, может быть повышен при одновременном системном применении фузидиевой кислоты и статинов. Механизм этого взаимодействия (вне зависимости от того, является ли оно фармакодинамическим, фармакокинетическим или обоих видов) все еще неизвестен. Поступали сообщения о рабдомиолизе (включая несколько смертельных случаев) у пациентов, принимающих препараты совместно.

Если необходимо лечение фузидиевой кислотой, лечение аторвастатином должно быть прекращено на протяжении всего лечения фузидиевой кислотой (см. раздел 4.4).



#### 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.

#### Даптомицин

Сообщалось о случаях развития миопатии и/или рабдомиолиза при совместном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, аторвастатина) с даптомицином. Если совместное применение нельзя отменить, рекомендуется соответствующий клинический мониторинг (см. раздел 4.4).

#### 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 4.4, следует учитывать и у пациентов детского возраста.

#### Лекарственные взаимодействия

Таблица 1 – Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно	Аторвастатин
--------------	--------------

ЛП-№005048-РГ-ВУ  
**УТВЕРЖДЕНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 ПРИКАЗОМ ОТ 18.03.2025 № 295  
 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002

принимаемое лекарственное средство и режим дозирования	Доза (мг)	Отношение AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
Глекапревир 400 мг 1 раз/сут / пибрентасвир 120 мг 1 раз/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 7 дней	8,3	Одновременное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. раздел 4.3 «Противопоказания»)
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 день	9,4	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	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	8,7	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.
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	
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут, 9 дней	80 мг 1 раз/сут в течение 8 дней	4,5	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.
Саквинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир (30 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	
Дарунавир 300 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 9 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,4	
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 4 дня	40 мг однократно	3,3	
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	
Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	2,3	
Элбасвир 50 мг 1 раз/сут / гразопревир	10 мг однократно	1,95	Доза аторвастатина не должна превышать

ЛП-№005048-РГ-ВУ  
**УТВЕРЖДЕНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 ПРИКАЗОМ ОТ 18.03.2023 № 295

200 мг 1 раз/сут, 13 дней			Суточную дозу 20 мг в период одновременного применения с препаратами, содержащими элбасвир или grazoprevir.
Летермовир 480 мг 1 раз/сут, 10 дней	20 мг однократно	3,29	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг в период одновременного применения с препаратами, содержащими летермовир.
Нелфинавир 1250 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	1,74	Особых рекомендаций нет.
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз/сут*	40 мг однократно	1,37	Не рекомендовано применять аторвастатин одновременно с большими количествами грейпфрутового сока.
Дилтиазем 240 мг 1 раз/сут, 28 дней	40 мг однократно	1,51	После начала приема дилтиазема или коррекции его дозировки показано проведение надлежащего клинического мониторинга.
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	10 мг однократно	1,33	У этих пациентов рекомендуется более низкая максимальная доза, а также проведение клинического мониторинга.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг однократно	1,18	Особых рекомендаций нет.
Циметидин 300 мг 4 раза/сут, 2 недели	10 мг 1 раз/сут в течение 2 недель	1,00	Особых рекомендаций нет.
Колестипол в дозе 10 г 2 раза/сут, 24 недели	40 мг 1 раз/сут в течение 8 недель	0,74**	Особых рекомендаций нет.
Антацидное средство, в форме суспензии, содержащее гидроксиды магния и алюминия, 30 мл 4 раза/сут, 17 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	0,66	Особых рекомендаций нет.
Эфавиренз 600 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	Особых рекомендаций нет.
Рифампин 600 мг 1 раз/сут, 7 дней (одновременное применение)	40 мг однократно	1,12	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	0,20	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,35	У этих пациентов рекомендуется более низкая

			начальная дозировка и проведение клинического мониторинга.
Фенофибрат 160 мг 1 раз/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,03	У этих пациентов рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга.
Боцепревир 800 мг 3 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	2,3	У этих пациентов рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга. При одновременном применении с боцепревиrom суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.

& Представляет собой соотношение для типов лечения (совместное применение препарата и аторвастатина в сравнении с приемом только аторвастатина).

# Информация по клинической значимости приведена в разделах 4.4 и 4.5.

\* В состав входит один или несколько компонентов, угнетающих активность СУР3А4, 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).

\*\* Значение отношения основывается на данных, полученных при анализе единственного образца, взятого через 8-16 часов после приема дозы.

1 раз/сут – 1 раз в сутки; 2 раза/сут – 2 раза в сутки; 3 раза/сут – 3 раза в сутки; 4 раза/сут – 4 раза в сутки.

Таблица 2 – Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых лекарственных средств

Аторвастатин и режим дозирования	Совместно принимаемый лекарственный препарат		
	Лекарственное средство / доза (мг)	Отношение AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз/сут в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз/сут, 20 дней	1,15	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	1,28	Особых рекомендаций нет.
		1,19	





В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на мужскую или женскую фертильность (см. раздел 5.3).

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

Аторвастатин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

#### 4.8. Нежелательные реакции

Согласно сведениям базы данных плацебо-контролируемых клинических исследований аторвастатина, в которых приняли участие 16 066 пациентов (8755 пациентов принимали аторвастатин и 7311 пациентов – плацебо), проходивших лечение в среднем в течение 53 недель, 5,2% пациентов в группе аторвастатина прекратили терапию в связи с развитием нежелательных реакций, по сравнению с 4,0% пациентов в группе плацебо.

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, зафиксированные при приеме препарата аторвастатина в ходе клинических исследований и обширного пострегистрационного применения препарата.

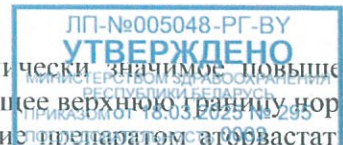
Для оценки частоты нежелательных реакций принята следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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
Психические нарушения	Нечасто	Ночные кошмары, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезии, гипестезии, дисгевзия, амнезия
	Редко	Периферическая нейропатия
	Неизвестно	Миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткое зрение
	Редко	Нарушение зрения
	Неизвестно	Глазная миастения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Шум в ушах
	Очень редко	Потеря слуха
Нарушения со стороны сосудов	Редко	Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Фаринголарингеальная боль, носовое кровотечение
Желудочно-кишечные	Часто	Запор, метеоризм,

ЛП-№005048-РГ-ВУ  
**УТВЕРЖДЕНО**  
 13.03.2013 №25  
 ПРИКАЗ МОТ 0002

нарушения		диспепсия, тошнота, диарея
	Нечасто	Рвота, боль в верхней и нижней части живота, отрыжка, панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатит
	Редко	Холестаза
	Очень редко	Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Крапивница, кожная сыпь, зуд, алоpecia
	Редко	Ангioneвротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лихеноидная лекарственная реакция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, артралгия, боль в конечности, мышечные спазмы, опухание суставов, боль в спине
	Нечасто	Боль в шее, мышечная утомляемость
	Редко	Миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышц, тендинопатия, иногда осложнявшаяся разрывом сухожилия
	Очень редко	Волчаноподобный синдром
	Неизвестно	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Недомогание, астения, боль в грудной клетке, периферический отек, повышенная утомляемость, лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Нарушения показателей, отражающих функцию печени, увеличение уровня креатинфосфокиназы
	Нечасто	Положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, получавших аторвастатин, были зарегистрированы случаи повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови. Эти изменения были, как правило, мягкими,



преходящими и не требовали прерывания лечения. Клинически значимое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови (в >3 раза превышающее верхнюю границу нормы) было зафиксировано у 0,8% пациентов, получавших лечение препаратом аторвастатин. Эти повышения носили дозозависимый характер и претерпевали обратное развитие у всех пациентов.

В ходе клинических исследований у 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение уровней креатинкиназы в сыворотке крови (в 3 раза выше верхней границы нормы), характерное и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Уровни, в 10 раз превышающие верхнюю границу нормы, выявляли у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин (см. раздел 4.4).

#### Пациенты детского возраста

У пациентов детского возраста, которым было от 10 до 17 лет, лечившихся аторвастатином, профиль нежелательных явлений был в целом схож с профилем у пациентов, получавших плацебо. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными явлениями у обеих групп вне зависимости от оценки причинно-следственной связи были инфекции. Не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание в ходе трехлетнего исследования на основании оценки общего созревания и развития, оценки по шкале Таннера и измерения роста и массы тела. Профиль безопасности и переносимости среди пациентов детского возраста был схож с известным профилем безопасности среди взрослых пациентов.

Клиническая база данных по безопасности включает данные по безопасности 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были в возрасте <6 лет, 121 пациент был в возрасте от 6 до 9 лет и 392 пациента были в возрасте от 10 до 17 лет. Согласно имеющимся данным, частота, тип и серьезность нежелательных реакций у детей схожи с таковыми у взрослых.

При приеме некоторых статинов были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

- половая дисфункция;
- депрессия;
- единичные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при долгосрочной терапии (см. раздел 4.4);
- сахарный диабет: частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства – члена Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а.

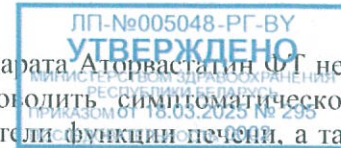
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://rceth.by>

#### **4.9. Передозировка**



Специфического антидота для лечения передозировки препарата Аторвастатин ФТ нет. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует контролировать показатели функции печени, а также уровень КК в сыворотке крови. Учитывая активное связывание препарата с белками плазмы, гемодиализ вряд ли способен значительно ускорить клиренс аторвастатина.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: С10АА05.

Аторвастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы – ключевого фермента, который регулирует преобразование 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А в мевалонат, который является предшественником стеролов, включая холестерин. В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму и транспортируются в периферические ткани. Из ЛПОНП образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются при взаимодействии с высокоаффинными рецепторами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-рецептор).

Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА редуктазу и, соответственно, биосинтез холестерина в печени и увеличивая число ЛПНП-рецепторов на мембранах гепатоцитов, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП. Аторвастатин эффективно снижает уровень Хс-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, которые обычно не отвечают на лечение гиполипидемическими средствами.

В ходе исследования доза-эффект аторвастатин снижал концентрации общего холестерина (на 30-46%), Хс-ЛПНП (на 41-61%), аполипопротеина В (на 34-50%) и триглицеридов (на 14-33%), при этом вызывая увеличение концентрации холестерина ЛПВП и аполипопротеина А1 различной степени выраженности. Эти результаты согласуются с таковыми у пациентов с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией, ненаследственными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Было продемонстрировано, что снижение уровня ОХс, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В приводит к снижению риска сердечно-сосудистых явлений и смертности.

### Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

В многоцентровое 8-недельное открытое благотворительное исследование с дополнительной необязательной фазой переменной продолжительности было включено 335 пациентов, у 89 из которых была диагностирована гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия. У этих 89 пациентов среднее снижение уровня Хс-ЛПНП составило примерно 20%. В данном исследовании аторвастатин назначали в дозах, достигавших 80 мг/сут.

### Атеросклероз

В ходе исследования REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study – Обратное развитие атеросклероза при интенсивной гиполипидемической терапии) с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), проводимого во время ангиографии, сравнивалась эффективность интенсивного и стандартного режима



снижения уровня липидов (аторвастатин в дозе 80 мг/сут и правастатин в дозе 40 мг/сут, соответственно) на выраженность коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС. В данном рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом контролируемом клиническом исследовании ВСУЗИ было выполнено в начале лечения и через 18 месяцев у 502 пациентов. В группе аторвастатина (n=253) прогрессирования атеросклероза выявлено не было.

В группе аторвастатина медиана изменения общего объема атеросклеротической бляшки от исходного уровня в процентах (первичный критерий исследования) составила -0,4% (p=0,98), а в группе правастатина (n=249) +2,7% (p=0,001). По сравнению с правастатином эффекты аторвастатина являлись статистически значимыми (p=0,02). Влияние интенсивного снижения уровней липидов на сердечно-сосудистые конечные точки (например, потребность в реваскуляризации, нелетальный инфаркт миокарда, коронарная смерть) в этом исследовании не изучалось.

В группе аторвастатина Хс-ЛПНП снизился в среднем на 2,04 ммоль/л ± 0,8 (78,9 мг/дл ± 30) от исходного уровня 3,89 ммоль/л ± 0,7 (150 мг/дл ± 28), а в группе правастатина Хс-ЛПНП снизился в среднем на 2,85 ммоль/л ± 0,7 (110 мг/дл ± 26) от исходного уровня 3,89 ммоль/л ± 0,7 (150 мг/дл ± 26) (p<0,0001). Кроме того, аторвастатин значимо снижал средний уровень ОХс на 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средний уровень ТГ на 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средний уровень аполипопротеина-В на 39,1% (правастатин: -22%, p<0,0001). Аторвастатин повышал средний уровень Хс-ЛПВП на 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). В группе аторвастатина содержание СРБ (С-реактивного белка) снизилось в среднем на 36,4% по сравнению со снижением на 5,2% в группе правастатина (p<0,0001).

Данные результаты были получены при использовании дозировки 80 мг. Таким образом, результаты, полученные в этом исследовании, нельзя экстраполировать на более низкие дозировки. Профиль безопасности и переносимости препаратов был сопоставим в обеих группах лечения.

Влияние интенсивного снижения уровней липидов на основные сердечно-сосудистые конечные точки в этом исследовании не изучалось. Таким образом, клиническая значимость этих результатов визуализации в отношении первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых явлений неизвестна.

#### Острый коронарный синдром

В ходе исследования MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering – Уменьшение Ишемии Миокарда при Агрессивном Снижении уровня Холестерина) проводилась оценка воздействия аторвастатина в дозе 80 мг/сут у 3086 пациентов (n = 1538 в группе аторвастатина; n = 1548 в группе плацебо) с острым коронарным синдромом (инфарктом миокарда без зубца Q или нестабильной стенокардией). Лечение начиналось во время острой фазы при поступлении в стационар и продолжалось в течение 16 недель. Прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут удлинял время до возникновения комбинированной первичной конечной точки (включавшей летальный исход по любой причине, нелетальный ИМ, остановку сердца, потребовавшую реанимационных мероприятий, или стенокардию с признаками ишемии миокарда, потребовавшую госпитализации), при этом снижение риска составляло 16% (p = 0,048), что было главным образом обусловлено снижением частоты повторной госпитализации по поводу стенокардии с подтвержденной ишемией миокарда на 26% (p = 0,018). Другие вторичные конечные точки самостоятельно не достигли уровня статистической значимости (в целом, плацебо – 22,2 %, аторвастатин – 22,4 %).

Профиль безопасности аторвастатина в исследовании MIRACL соответствовал профилю, описанному в разделе 4.8.

#### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний



В ходе исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm – Англо-скандинавское исследование исходов сердечно-сосудистых заболеваний, гиполипидемическая ветвь) с участием пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 40-79 лет, у которых в анамнезе не было инфаркта миокарда или лечения стенокардии, а уровень общего холестерина составлял <6,5 ммоль/л (251 мг/дл), изучалось влияние аторвастатина на вероятность летальной и нелетальной ИБС. У всех пациентов отмечалось не менее 3 факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний: мужской пол, возраст  $\geq 55$  лет, курение, сахарный диабет, ИБС в анамнезе у родственника первой степени родства, соотношение ОХс/Хс-ЛПВП  $> 6$ , заболевание периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, случаи цереброваскулярных проявлений в прошлом, специфические отклонения на ЭКГ, протеинурия/альбуминурия. Не у всех пациентов, включенных в исследование, имелся высокий риск развития первого сердечно-сосудистого явления.

В ходе данного исследования пациенты получали антигипертензивную терапию (режим лечения на основе амлодипина или атенолола) и либо аторвастатин в дозе 10 мг в сутки ( $n = 5168$ ), либо плацебо ( $n = 5137$ ).

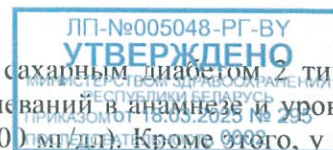
Абсолютные и относительные показатели влияния аторвастатина на снижение риска развития заболеваний:

Явление	Снижение относительного риска (%)	Кол-во явлений (аторвастатин в сравнении с плацебо)	Снижение абсолютного риска <sup>1</sup> (%)	p-значение
ИБС с летальным исходом и нелетальный ИМ	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Общее количество сердечно-сосудистых явлений и процедур по реваскуляризации	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Общее количество коронарных явлений	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>По разнице приблизительных значений частоты явлений, возникающих в течение медианы наблюдения 3,3 года. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

Существенного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности не отмечалось (185 vs. 212 явлений,  $p = 0,17$  и 74 vs. 82 явления,  $p = 0,51$ ). При анализе подгрупп пациентов, разделенных по половому признаку (81% мужчин, 19% женщин), было установлено, что положительный эффект аторвастатина наблюдался у мужчин и не выявлялся у женщин, вероятно, в связи с низкой частотой развития данных явлений в женской подгруппе. Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была численно выше у женщин (38 vs. 30 и 17 vs. 12), но данные различия не были статистически значимыми. Отмечались значимые различия результатов лечения в зависимости от антигипертензивной терапии на исходном уровне. При приеме аторвастатина удалось получить значимое снижение первичных конечных точек (летальной ИБС плюс нелетального ИМ) у пациентов, получавших амлодипин (ОР 0,47 (0,32-0,69),  $p = 0,00008$ ), в отличие от пациентов, получавших атенолол (ОР 0,83 (0,59-1,17),  $p = 0,287$ ).

Оценку влияния аторвастатина на фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые заболевания также проводили в ходе рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового, плацебо-контролируемого исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study – Объединенное исследование влияния аторвастатина на



пациентов с сахарным диабетом) с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 40-75 лет, без наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и уровнем Хс-ЛПНП  $\leq 4,14$  ммоль/л (160 мг/дл) и ТГ  $\leq 6,78$  ммоль/л (60 мг/дл). Кроме этого, у всех пациентов отмечался, по меньшей мере, 1 фактор риска: артериальная гипертензия, курение в настоящее время, ретинопатия, микроальбуминурия или макроальбуминурия.

В ходе исследования пациенты получали аторвастатин в дозе 10 мг в сутки (n=1428) или плацебо (n=1410) с медианой наблюдения 3,9 лет.

Абсолютные и относительные показатели влияния аторвастатина на снижение риска развития заболеваний:

Явление	Снижение относительного риска (%)	Кол-во явлений (аторвастатин vs плацебо)	Снижение абсолютного риска <sup>1</sup> (%)	p-значение
Основные сердечно-сосудистые осложнения (летальная и нелетальная форма ОИМ, бессимптомный ИМ, смерть вследствие острой ИБС, нестабильная стенокардия, АКШ, ЧТКА, реваскуляризация, инсульт)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
ИМ (летальная и нелетальная форма ОИМ, бессимптомный ИМ)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Инсульт (летальный и нелетальный)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>По разнице приблизительных значений частоты явлений, возникающих в течение медианы наблюдения 3,9 года. ОИМ = острый инфаркт миокарда; АКШ = аортокоронарное шунтирование; ИМ = инфаркт миокарда; ЧТКА = чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Различий в терапевтическом эффекте в зависимости от пола пациента, возраста или исходного уровня Хс-ЛПНП не наблюдалось. Отмечалась положительная тенденция в отношении смертности (82 смертельных исхода в группе плацебо по сравнению с 61 в группе, принимавшей аторвастатин, p=0,0592).

#### Повторный инсульт

В ходе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels – Профилактика инсульта путем интенсивного снижения уровня холестерина) изучалось влияние аторвастатина в дозе 80 мг в сутки и плацебо на инсульт у 4731 пациента, перенесшего инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), без ИБС в анамнезе в течение 6 месяцев до исследования. 60% пациентов были лицами мужского пола, возраст пациентов варьировал от 21 года до 92 лет (средний возраст составил 63 года), средний исходный уровень ЛПНП составлял 133 мг/дл (3,4 ммоль/л). При лечении аторвастатином средний уровень Хс-ЛПНП составлял 73 мг/дл (1,9 ммоль/л) и 129 мг/дл (3,3 ммоль/л) при приеме плацебо. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 4,9 года.



Прием аторвастатина в дозе 80 мг в сутки уменьшал риск первичной конечной точки в виде фатального или нефатального инсульта на 15% (отношение рисков 0,85; 95% ДИ, 0,72-1,00;  $p=0,05$  или 0,84; 95% ДИ, 0,71-0,99;  $p=0,03$  после поправки на исходные факторы) по сравнению с плацебо. Общая смертность составила 9,1% (216/2365) для аторвастатина vs 8,9% (211/2366) для плацебо.

По данным post-hoc анализа аторвастатин в дозе 80 мг снижал частоту развития ишемического инсульта (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) и повышал частоту геморрагического инсульта (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) по сравнению с плацебо.

- Риск развития геморрагического инсульта был повышен у пациентов, включенных в исследование, которые ранее перенесли геморрагический инсульт (7/45 в группе аторвастатина vs. 2/48 в группе плацебо; OR = 4,06, 95% ДИ: 0,84-19,57), риск развития ишемического инсульта был одинаковым в обеих группах (3/45 в группе аторвастатина vs. 2/48 в группе плацебо; OR = 1,64, 95 % ДИ: 0,27-9,82).

- Риск развития геморрагического инсульта был повышен у пациентов, включенных в исследование, которые ранее перенесли лакунарный инфаркт (20/708 в группе аторвастатина vs. 4/701 в группе плацебо; OR = 4,99, 95% ДИ: 1,71-14,61), риск ишемического инсульта у этих пациентов был снижен (79/708 в группе аторвастатина vs. 102/701 в группе плацебо; OR = 0,76, 95% ДИ: 0,57-1,02). Вполне возможно, что чистый риск инсульта повышается у пациентов, ранее перенесших лакунарный инфаркт и получающих аторвастатин в дозе 80 мг/сут.

Общая смертность в подгруппе пациентов, ранее перенесших геморрагический инсульт, составила 15,6% (7/45) для аторвастатина vs. 10,4% (5/48) для плацебо. Общая смертность в подгруппе пациентов, ранее перенесших лакунарный инфаркт, составила 10,9% (77/708) для аторвастатина vs. 9,1% (64/701) для плацебо.

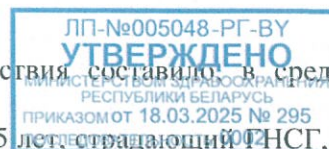
#### Пациенты детского возраста

*Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия (ГНСТ) у детей в возрасте от 6 до 17 лет*

8-недельное, открытое исследование по оценке фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и переносимости аторвастатина было проведено у детей и подростков с генетически подтвержденной гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией и исходным уровнем Хс-ЛПНП  $\geq 4$  ммоль/л. В общей сложности в данное исследование было включено 39 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. Когорта А включала 15 детей в возрасте от 6 до 12 лет с 1 стадией полового развития по Таннеру. Когорта В включала 24 ребенка в возрасте от 10 до 17 лет с  $\geq 2$  стадией полового развития по Таннеру.

Начальная доза аторвастатина в форме жевательных таблеток в когорте А составила 5 мг в сутки и 10 мг в сутки в форме таблеток в когорте В. В случае хорошей переносимости аторвастатина разрешалось увеличить дозу аторвастатина в два раза, если пациент не достигал целевого значения уровня Хс-ЛПНП  $< 3,35$  ммоль/л на неделе 4.

У всех пациентов ко 2 неделе исследования наблюдалось снижение средних значений Хс-ЛПНП, ОХс, Хс-ЛПОНП и Апо-В. У пациентов, получавших увеличенную в два раза дозу препарата, уже при первой оценке после повышения дозы на 2 неделе исследования отмечалось дополнительное снижение значений данных показателей. Снижение значений фракций липидного профиля (в %), в среднем, было одинаковым в обеих когортах, независимо от того, получали ли пациенты первоначальную дозу препарата или их доза удваивалась. На 8-й неделе исследования процентное изменение уровня Хс-ЛПНП и ОХс



по сравнению с исходным уровнем в диапазоне воздействия составило в среднем, примерно 40% и 30%, соответственно.

271 ребенок мужского и женского пола в возрасте от 6 до 15 лет, страдающий ГНСГ, был включен во второе открытое несравнительное исследование и получал лечение аторвастатином в течение трех лет. Критериями включения в исследование являлось подтверждение наличия ГНСГ, а также исходный уровень Хс-ЛПНП  $\geq 4$  ммоль/л (приблизительно 152 мг/дл). В исследовании участвовало 139 детей с 1-й стадией развития по шкале Таннера (как правило, в возрасте от 6 до 10 лет). Аторвастатин (жевательная таблетка) в дозе, составляющей 5 мг, принимался (1 раз в сутки) детьми младше 10 лет. Дети в возрасте 10 лет и старше принимали аторвастатин в дозе 10 мг (1 раз в сутки). Всем детям могли увеличивать дозу до более высоких значений, чтобы достичь уровня холестерина Хс-ЛПНП  $< 3,35$  ммоль/л. Средняя взвешенная доза для детей в возрасте от 6 до 9 лет составляла 19,6 мг, а средняя взвешенная доза для детей в возрасте 10 лет и старше составляла 23,9 мг.

Среднее исходное значение Хс-ЛПНП (+/- СО) составляло 6,12 (1,26) ммоль/л, которое приблизительно составляло 233 (48) мг/дл. Итоговые результаты представлены в таблице 3 ниже.

Данные подтверждали отсутствие воздействия препарата на какой-либо из параметров роста и развития (т.е. рост, массу тела, индекс массы тела, стадию полового развития по шкале Таннера, оценку исследователем общего созревания и развития) у пациентов детского и подросткового возраста, страдающих ГНСГ, которые получали лечение аторвастатином в ходе трехлетнего исследования. Согласно оценке исследователем на визитах не было отмечено воздействия препарата на рост, вес и индекс массы тела в зависимости от возраста или пола.

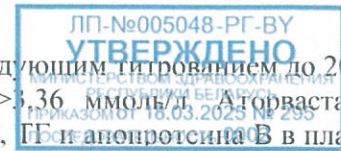
Таблица 3 – Гиполипидемические эффекты аторвастатина у мальчиков и девочек подросткового возраста, страдающих гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ммоль/л)

Момент времени	N	ОХ (СО)	Хс-ЛПНП (СО)	Х-ЛПВП (СО)	ТГ (СО)	Апо-В (СО)#
Исходный уровень	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Месяц 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Месяц 36/ОЛ	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

ОХ – общий холестерин; Хс-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; Х-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Апо-В – аполипротеин В; «Месяц 36/ОЛ» – включены данные последнего визита пациентов, прекративших участие до истечения запланированных 36 месяцев; «\*» – N на 30-й месяц для этого параметра составляло 207; «\*\*» – N на исходном уровне для этого параметра составляло 270; «\*\*\*» – N для месяца 36/ОЛ для этого параметра составляло 243; «#» – г/л для Апо-В.

#### *Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у детей в возрасте от 10 до 17 лет*

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с последующей открытой фазой 187 мальчиков и девочек в постменархиальный период в возрасте 10-17 лет (средний возраст 14,1 год), страдавших гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией (НГ) или тяжелой гиперхолестеринемией были рандомизированы на получение либо аторвастатина (n=140), либо плацебо (n=47) в течение 26 недель, после чего все дети получали аторвастатин еще в течение 26 недель. Доза аторвастатина (1



раз/сут) составляла 10 мг в течение первых 4 недель с последующим титрованием до 20 мг в том случае, если уровень холестерина ЛПНП был  $>3,36$  ммоль/л. Аторвастатин достоверно снижал уровень общего холестерина, Хс-ЛПНП, ЛП(а) и апопротеина В в плазме крови в течение 26 недель двойной слепой фазы исследования. Среднее достигнутое в ходе 26-недельной двойной слепой фазы исследования значение Хс-ЛПНП составило 3,38 ммоль/л (диапазон: 1,81-6,26 ммоль/л) в группе пациентов, принимавших аторвастатин, по сравнению с 5,91 ммоль/л (диапазон: 3,93-9,96 ммоль/л) в группе пациентов, получавших плацебо.

Дополнительное исследование с участием пациентов с гиперхолестеринемией в возрасте 10-18 лет, в ходе которого проводилось сравнение аторвастатина и колестипола показало, что прием аторвастатина (N = 25) приводил к значительному снижению Хс-ЛПНП на 26 неделе ( $p < 0,05$ ) по сравнению с колестиполом (N = 31).

В исследовании у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией (включая гомозиготную гиперхолестеринемию) были включены 46 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин с титрацией дозы в соответствии с ответом на лечение (некоторые пациенты получали аторвастатин в дозе 80 мг в сутки). Данное исследование продолжалось 3 года: уровень Хс-ЛПНП снижался на 36%.

Долговременная эффективность терапии аторвастатином в детском возрасте в отношении снижения заболеваемости и смертности во взрослом состоянии не установлена.

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от права требования выполнения обязательств в отношении предоставления результатов исследований применения аторвастатина у детей в возрасте от 0 до 6 лет в лечении гетерозиготной гиперхолестеринемии и у детей в возрасте от 0 до 18 лет в лечении гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии, комбинированной (смешанной) гиперхолестеринемии, первичной гиперхолестеринемии и для профилактики сердечно-сосудистых явлений (для получения информации по применению препарата в детском возрасте см. раздел 4.2).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь; максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигаются в течение 1-2 часов. Степень всасывания аторвастатина повышается пропорционально дозе препарата. Биодоступность таблеток аторвастатина, покрытых оболочкой, по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 95-99%. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет примерно 12%, а системная доступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА редуктазы – около 30%. Низкую системную биодоступность связывают с пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или биотрансформацией при первом прохождении через печень.

### Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связывание с белками плазмы составляет  $\geq 98\%$ .

### Биотрансформация

Аторвастатин метаболизируется при участии изофермента CYP3A4 с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. Помимо других способов метаболизма, эти продукты подвергаются дальнейшей глюкуронизации. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты проявляют ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА редуктазы, сопоставимую с таковой



аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

#### Элиминация

Аторвастатин выводится, главным образом, с желчью после печеночной и/или внепеченочной биотрансформации, не подвергаясь кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина у человека составляет примерно 14 часов. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется примерно в течение 20-30 часов в связи с наличием активных метаболитов.

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, OATP1B1 и OATP1B3. Метаболиты аторвастатина являются субстратами для OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат Р-гликопротеина и БРРМЖ, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

#### Особые группы пациентов

##### *Лица пожилого возраста*

У здоровых пациентов пожилого возраста концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови выше, чем у взрослых пациентов молодого возраста, в то время как действие на липидный профиль сопоставимо с таковым, наблюдаемым у лиц более молодого возраста.

##### *Дети*

В открытом 8-недельном исследовании пациенты детского возраста I стадии полового развития по Таннеру (n=15) и  $\geq$ II стадии полового развития по Таннеру (n=24) в возрасте 6-17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией и исходным уровнем Хс-ЛПНП  $\geq$ 4 ммоль/л получали аторвастатин, соответственно, по 5 или 10 мг в жевательных таблетках или 10 и 20 мг в таблетках, покрытых оболочкой, 1 раз в сутки. В популяционной модели фармакокинетики аторвастатина единственной значимой ковариатой была масса тела.

Кажущийся клиренс аторвастатина после перорального приема у пациентов детского возраста был подобен таковому у взрослых при аллометричном масштабировании данных по массе тела. В диапазоне экспозиции аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось устойчивое снижение уровней Хс-ЛПНП и общего Хс.

##### *Пол*

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме у женщин отличаются от таковых у мужчин (у женщин  $C_{max}$  примерно на 20% выше и AUC на 10% ниже). Однако эти различия не имеют клинического значения, а гиполипидемический эффект препарата у мужчин и женщин почти одинаков.

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

Заболевание почек не оказывает влияния на концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови или их действие на показатели липидного обмена.

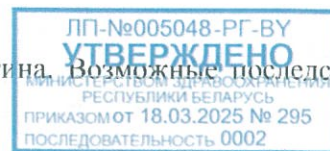
##### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (класс В по Чайлд - Пью) концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови значительно повышены ( $C_{max}$  приблизительно в 16 раз и AUC в 11 раз).

##### *Полиморфизм SLCO1B1*

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, осуществляется с помощью транспортера OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом по гену SLCO1B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза (см. раздел 4.4). Полиморфизм по гену, кодирующему OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), ассоциировался с ростом AUC аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с AUC аторвастатина у лиц, не имеющих этого варианта генотипа (c.521TT). Также у этих пациентов возможно генетически

обусловленное нарушение печеночного захвата аторвастатина. Возможные последствия для эффективности препарата неизвестны.



### 5.3. Данные доклинической безопасности

Аторвастатин не проявлял мутагенного и кластогенного потенциала в 4 тестах *in vitro* и в одном анализе *in vivo*. Препарат не вызывал канцерогенного действия у крыс, но высокие дозы препарата у мышей (приводящие к 6-11-кратному увеличению AUC 0-24 ч, достигаемому у людей при максимальной рекомендованной дозе) вызывали развитие гепатоцеллюлярной аденомы у самцов и гепатоцеллюлярной карциномы у самок.

Согласно данным экспериментальных исследований у животных, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы могут влиять на развитие эмбриона или плода. У крыс, кроликов и собак аторвастатин не оказывал воздействия на фертильность и не оказывал тератогенного действия, однако наблюдалась фетальная токсичность у плода при назначении токсичных доз самкам крыс и кроликов. Развитие детенышей крыс замедлялось и выживаемость снижалась при назначении высоких доз препарата самкам крыс. Не наблюдалось перехода препарата через плаценту у крыс. Плазменные концентрации аторвастатина у крыс такие же, как в грудном молоке. Неизвестно, выводится ли аторвастатин и его метаболиты с грудным молоком у человека.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 101

Кальция карбонат

Кроскармеллоза натрия (E468)

Кросповидон (тип А)

Повидон К30

Целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 103

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Лактозы моногидрат

Оболочка таблетки

Колликоат IR

Тальк

Титана диоксид (E171)

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности

3 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

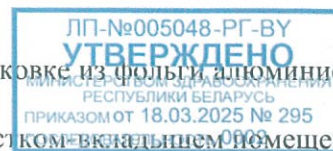
### 6.5. Характер и содержание упаковки

Дозировка 10 мг и 20 мг: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной белого цвета и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой; по 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждые 3 или 6 (по 10 таблеток), 2 или 4 (по 15 таблеток) контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещены в пачку из картона.

Дозировка 40 мг: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждые 3 или 6 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещены в пачку из картона.



**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Нет особых требований.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология»

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22

Телефон/факс: (017) 309 44 88

E-mail: ft@ft.by

Претензии потребителей направлять держателю регистрационного удостоверения.

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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