

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

АТОРИС® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг
АТОРИС® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг
Аторвастатин (atorvastatin)

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг аторвастатина в виде аторвастатина кальция (10,36 мг).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг аторвастатина в виде аторвастатина кальция (20,72 мг).

Вспомогательные вещества с известным действием:

	Таблетки 10 мг	Таблетки 20 мг
лактоза	54,271 мг	108,54 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

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

Аторис назначается в качестве дополнения к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина (ОХс), холестерина ЛНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 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.

Аторис 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 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

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

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 Аторис в дозе 10 мг один раз в сутки. Терапевтический эффект проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через четыре недели. Достигнутый эффект сохраняется при проведении длительной терапии.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Начальная доза препарата Аторис 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 семейная 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.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пожилые пациенты

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

Применение в педиатрии

Гиперхолестеринемия

Лечение должен проводить врач, имеющий опыт лечения гиперлипидемий 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). Доза может быть увеличена до 80 мг в день с учетом реакции на лечение и переносимости. Дозы лекарственного средства подбираются индивидуально в соответствии с рекомендованной целью терапии. Коррекцию дозы следует делать с интервалами в 4 недели или более. Титрование дозы до 80 мг в день 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. Доступные в настоящее время данные описаны в разделах 4,8, 5,1 и 5,2, но рекомендации, касающиеся дозирования, не могут быть даны.

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

Совместное применение с другими лекарственными средствами

При применении аторвастатина одновременно с противовирусными препаратами, применяемыми для лечения гепатита С, элбасвир / grazoprevir, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг / день (см. разделы 4.4 и 4.5).

Применение аторвастатина не рекомендуется пациентам, принимающим леретмовир в сочетании с циклоспорином (см. разделы 4.4 и 4.5).

Способ применения

Аторис 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 противопоказано пациентам:

- с гиперчувствительностью к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 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 лечение противовирусными препаратами, применяемыми для лечения гепатита С, глекапревир / пибрентасвир.

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 три раза превышающая верхнюю границу нормы (ВГН), сохраняется, рекомендуется снизить дозу или отменить прием препарата Аторис (см. раздел 4.8).

Следует с осторожностью применять Аторис 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 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА (ГМК-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.

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 злоупотребления 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 (> 5 раз выше ВГН), не следует начинать лечение препаратом.

Определение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии любой другой вероятной причины повышения КК, поскольку это затрудняет интерпретацию полученных результатов. Если уровень КК на начальном этапе значительно повышен (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 сообщить 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 определять 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 ≤ 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 ($v > 10$ раз выше ВГН) или был выставлен диагноз рабдомиолиз 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, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир типранавир/ритонавир и др.). Риск развития миопатии также может повышаться при одновременном применении гемфиброзила и других производных фиброевой кислоты, противовирусных препаратов для лечения гепатита С (HCV) (например, боцепривира, телапневир, элбасвир/гразопревил, ледипасвир/софосбувир) эритромицина, ниацина или эзетимиба. По возможности вместо этих лекарственных средств рекомендуется назначать альтернативные препараты, не вступающие в лекарственное взаимодействие.

Во время или после лечения статинами, включая аторвастатин, были зарегистрированы очень редкие случаи иммунноопосредованной некротизирующей миопатии (ИНМ). ИНМ клинически характеризуется проксимальной мышечной слабостью и повышением креатинкиназы в сыворотке, которая сохраняется, несмотря на прекращение лечения статинами, положительными антителами к HMG-CoA-редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов.

В случае необходимости применения аторвастатина с вышеуказанными 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).

Аторвастатин нельзя принимать одновременно с препаратами фузидиевой кислоты для системного применения или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. У пациентов, для которых применение препаратов фузидиевой кислоты для системного применения считается необходимым, лечение статинами следует прекратить в течение всего периода лечения фузидиевой кислотой. Поступали сообщения о рабдомиолизе (включая несколько летальных случаев) среди пациентов, получавших комбинацию фузидиевой кислоты и статинов (см. раздел 4.5). Пациентам следует порекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненные ощущения при касании.

Терапия статинами может быть возобновлена через семь дней после последней дозы фузидиевой кислоты.

В исключительных случаях, когда требуется длительное лечение системной фузидиевой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения аторвастатина и фузидиевой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под строгим медицинским наблюдением.

Интерстициальное заболевание легких

При проведении терапии с применением некоторых статинов, в особенности при длительной терапии, крайне редко наблюдались случаи интерстициального заболевания легких (см. раздел 4.8). 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.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины повышают уровень глюкозы в крови и их прием пациентами с высоким уровнем риска развития сахарного диабета может в некоторых случаях сопровождаться развитием гипергликемии такого уровня, при котором целесообразно проведение гипогликемических мер. Тем не менее, польза статинов для сосудистой системы перевешивает этот риск, и поэтому наличие данного риска не является основанием для прекращения терапии статинами. У пациентов группа риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия) показано динамическое наблюдение за состоянием здоровья и показателями биохимического исследования крови в соответствии с национальными рекомендациями.

Применение в детском возрасте

Не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание в ходе трехлетнего исследования на основании оценки общего созревания и развития, оценка по шкале Таннера и измерения роста и массы тела (см. раздел 4.8).

Миастения гравис

В редких случаях сообщалось, что статины вызывают de novo или усугубляют ранее существовавшую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). Прием лекарственного препарата Аторис следует отменить в случае ухудшения симптомов. Сообщалось о рецидивах при (повторном) приеме того же или другого статина.

Специальная информация о вспомогательных веществах лекарственного средства

Лактоза

Аторис содержит лактозу. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не рекомендуется принимать этот препарат.

Натрий

Аторис содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в дозе, т.е. практически «без-натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Действие препаратов на аторвастатин при одновременном применении

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом по отношению к транспортным белкам, например, к ферменту-переносчику 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) в печени. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Также аторвастатин идентифицируется как субстрат эффлюксного белка-транспортера Р-гликопротеина (P-gp) и белка с устойчивостью к раку молочной железы (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина (см. раздел 5.2). Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 или транспортных белков может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме и усилить риск развития миопатии. Увеличению данного риска может также способствовать одновременное применение аторвастатина и других лекарственных препаратов, вызывающих миопатию, например, производных фиброевой кислоты и эзетимиба (см. раздел 4.3 и 4.4).

Ингибиторы CYP3A4

При применении сильных ингибиторов СYP3A4 отмечалось значительное увеличение концентрации аторвастатина (см. Таблица 1 и информация ниже). При возможности следует избегать совместного применения аторвастатина и сильных ингибиторов СYP3A4 (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавердин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, некоторые противовирусные препараты, используемые для лечения гепатита С (например, элбасвир/гразопревир) и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др. В случаях, когда совместное применение данных препаратов и аторвастатина неизбежно, рекомендуется применять более низкие начальные и более низкие максимальные дозы аторвастатина, также следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов (см. Таблица 1).

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме (см. Таблица 1). Повышенный риск развития миопатии наблюдался при совместном применении эритромицина и статинов. Исследования действия амиодарона и верапамила на аторвастатин не проводились. Как амиодарон, так и верапамил являются ингибиторами СYP3A4, поэтому совместное применение с аторвастатином может привести к увеличению степени воздействия последнего. Поэтому при совместном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов СYP3A4 следует применять более низкую максимальную дозу аторвастатина, также рекомендуется надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов. После начала применения или коррекции дозы ингибитора следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

Индукторы СYP3A4

При совместном применении аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A (например, с эфавиренцем, рифампином, зверобоем обыкновенным) может наблюдаться переменное снижение концентрации аторвастатина в плазме. Благодаря двойному механизму действия рифампина (индукция цитохрома P450 3A и подавление фермента-переносчика OATP1B1 в печени) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампина, поскольку отложенное применение аторвастатина после применения рифампина было связано с существенным снижением концентрации аторвастатина в плазме. 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 транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков могут повышать системную экспозицию аторвастатина. Циклоспорин и леретмовир являются ингибиторами транспортеров, участвующих в утилизации аторвастатина, т.е. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, что приводит к увеличению системного воздействия аторвастатина (см. Таблицу 1). Влияние процесса подавления 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. Таблица 1).

Применение аторвастатина не рекомендуется пациентам, принимающим леретмовир в сочетании с циклоспорином (см. разделы 4.4).

Гемфиброзил / производные фиброевой кислоты

При монотерапии фибратами отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. Риск развития данных заболеваний может возрасти при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если одновременного применения нельзя избежать, рекомендуется применять минимальную дозу аторвастатина, при которой терапевтическая цель может быть достигнута, также следует организовать надлежащее наблюдение за состоянием пациентов (см. раздел 4.4).

Эзетимиб

При монотерапии эзетимибом отмечены редкие случаи мышечных нарушений, включая рабдомиолиз. В связи с этим, риск развития данных заболеваний может возрасти при

одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Рекомендуется организовать надлежащее клиническое наблюдение.

Колестипол

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

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза, может быть повышен при одновременном применении препаратов фузидиевой кислоты для системного применения 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 летальных случаев) у пациентов, принимающих препараты совместно.

Если необходимо применение препаратов фузидиевой кислоты, лечение аторвастатином должно быть прекращено на протяжении всего приема препаратов фузидиевой кислоты (см. раздел 4.4).

Колхицин

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

Действие аторвастатина на одновременно применяемые лекарственные препараты

Дигоксин

При совместном многократном применении дигоксина и 10 мг аторвастатина отмечено незначительное увеличение концентрации дигоксина в равновесном состоянии. Пациенты, принимающие дигоксин должны находиться под надлежащим наблюдением.

Оральные контрацептивы

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

Варфарин

В ходе клинического исследования с участием пациентов, проходивших длительную терапию варфарином, при одновременном применении суточной дозы аторвастатина 80 мг и варфарина в первые 4 дня наблюдалось незначительное уменьшение (примерно на 1,7 секунд) протромбинового времени. В течение 15 дней терапии аторвастатином протромбиновое время пришло в норму. Важные с клинической точки зрения случаи антикоагулянтного эффекта отмечались крайне редко. Вместе с тем, 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 дозы аторвастатина или прекращении его применения описанную процедуру следует повторить. При проведении терапии аторвастатином у пациентов, не принимающих антикоагулянты, случаи кровотечения или изменения протромбинового времени не отмечались.

Таблица 1. Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
23.07.2024			Стр 8 из 23

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)
Типранавир 500 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 случае, когда необходимо совместное применение, доза аторвастатина не должна превышать 10 мг в сутки. У данных пациентов рекомендуется проведение клинического мониторинга.
Телапревир 750 мг каждые 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	
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	В случае, 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	4,5	
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	В случае, 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.
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	
Интраконазол 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	
Фосапренавир 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 200 мг 1 раз/сут, 13 дней	10 мг однократно	1,95	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг в период одновременного применения с препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир.
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 4 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 4 недель	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	40 мг однократно	1,12	Если одновременного

раз/сут, 7 дней (одновременное применение)			применения избежать невозможно, рекомендуется
Рифампин 600 мг 1 раз/сут., 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	0,20	применять аторвастатин и рифампин одновременно и проводить клинический мониторинг состояния пациента.
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
Фенобарбитал 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	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг этих пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/сут во время совместного применения с боцепревиrom.

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

Информация о клинической значимости приведена в разделах 4.4 и 4.5.

* В состав входит один или несколько, 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-гидроксированного 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 ч 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	Совместное применение лекарственных препаратов		
	Лекарственное средство/доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	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 1,19	Особых рекомендаций нет
80 мг 1 раз/сут. в течение 15 дней	* Феназон, 600 мг, однократно	1,03	Особых рекомендаций нет
10 мг однократно	Типранавир 500 2 раза/сут/ ритонавир 200 мг 2 раза /сут, 7 дней	1,08	Особых рекомендаций нет
10 мг 1 раз/сут, 4 дня	Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,73	Особых рекомендаций нет
10 мг 1 раз/сут, 4 дня	Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут /ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,99	Особых рекомендаций нет

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

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

1раз/сут-1 раз в сутки, 2 раза/сут-2 раза в сутки.

Пациенты детского возраста

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 (см. раздел 4.4) следует учитывать применительно к пациентам детского возраста.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста в ходе терапии должны пользоваться эффективными методами контрацепции (см. раздел 4.3).

Беременность

Аторис противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3). Безопасность применения препарата у беременных женщин не установлена. Контролируемых клинических исследований применения аторвастатина у беременных женщин не проводилось. Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях развития после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования на животных продемонстрировали наличие токсического воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

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, Аторис не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность или при подозрении на беременность. Необходимо приостановить прием

препарата Аторис на время беременности или до тех пор, пока не будет установлено, что женщина не беременна (см. раздел 4.3).

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко у человека. У крыс концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке (см. раздел 4.3). В связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций женщинами, принимающими Аторис, следует прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3). Применение аторвастатина в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на мужскую и 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 16066 пациентов (8755 пациентов принимали аторвастатин против 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.

Ниже приведены нежелательные реакции, зафиксированные при приеме аторвастатина, в ходе клинических исследований и обширного пострегистрационного применения препарата. Побочные эффекты, которые могут возникнуть в процессе лечения аторвастатином, подразделяются на следующие группы по частоте возникновения:

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10000$),
- неизвестные (не могут быть оценены на основании имеющихся данных).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Инфекции и инвазии

- частые: назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- редкие: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

- частые: аллергические реакции
- очень редкие: анафилаксия

Нарушения метаболизма и питания

- частые: гипергликемия
- нечастые: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия

Психиатрические расстройства

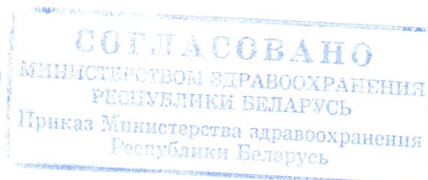
- нечастые: кошмарные сновидения, бессонница

Нарушения со стороны нервной системы

- частые: головная боль
- нечастые: головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия
- редкие: периферическая нейропатия
- неизвестные: миастения гравис

Нарушения со стороны органа зрения

5325 - 2015



- частые: расфокусированное зрение
- редкие: зрительное нарушение
- неизвестные: глазная миастения

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: глоточно-гортанная боль, эпистаксис

Гепатобилиарные нарушения

- нечастые: гепатит
- редкие: холестаза
- очень редкие: печеночная недостаточность

Нарушения со стороны ЖКТ

- частые: тошнота, метеоризм, диспепсия, запор, диарея
- нечастые: рвота, боли в верхней и нижней части 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, припухлость суставов
- нечастые: боль в шее, мышечное утомление
- редкие: миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышц, тендинопатия, иногда осложненная разрывами
- очень редкие: синдром-волчанки
- неизвестные: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

- очень редкие: гинекомастия

Общие нарушения и реакции в месте введения

- нечастые: астения, периферические отеки, недомогание, боль в груди, утомляемость, пирексия

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 > 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 (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 наблюдалась 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, 121 пациент были 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.

Перечисленные далее нежелательные явления наблюдались при применении отдельных статинов:

- Сексуальная дисфункция
- Подавленное состояние
- Редкие случаи интерстициального заболевания легких, в частности при длительной 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/м², 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. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Специфическая терапия для лечения передозировки аторвастатином отсутствует. В случае передозировки при необходимости применяется симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует провести функциональные пробы печени и контролировать уровни КК в сыворотке. Вследствие значительного связывания аторвастатина с белками плазмы существенное увеличение клиренса аторвастатина при гемодиализе не прогнозируется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМК-КоА редуктазы. Код АТХ: C10AA05.

Механизм действия

Аторвастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМК-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-рецепторов).

Фармакодинамические эффекты

Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме крови, ингибируя ГМК-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 %) аполипротеина В (на 34-50 %) и триглицеридов (на 14-33 %), при этом вызывая увеличение концентрации холестерина ЛПВП и аполипротеина 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 аполипротеина В приводит к снижению риска сердечно-сосудистых явлений и смертности.

Клиническая эффективность и безопасность

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 назначили 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 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.

Хс-ЛПНП снизился в среднем на $2,04 \text{ ммоль/л} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ мг/дл} \pm 30$) от исходного уровня $3,89 \text{ ммоль/л} \pm 0,7$ ($150 \text{ мг/дл} \pm 28$), а в группе правастатина Хс-ЛПНП снизился в среднем на $2,85 \text{ ммоль/л} \pm 0,7$ ($110 \text{ мг/дл} \pm 26$) от исходного уровня $3,89 \text{ ммоль/л} \pm 0,7$ ($150 \text{ мг/дл} \pm 26$) ($p < 0,0001$). 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 апопротеина – В на 39,1 % (правастатин: - 22,0 %, $p < 0,0001$). 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 лечебных группах. Влияние интенсивного снижения уровней липидов на основные сердечно-сосудистые конечные точки в этом исследовании не изучалось. Таким образом, клиническая значимость этих

отображенных результатов в отношении первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых явлений неизвестна.

Острый коронарный синдром

В ходе исследования MIRACL 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 реанимационные мероприятия, или стенокардию с признаками ишемии миокарда, потребовавшую госпитализации), при этом снижение риска составило 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 заболеваний сердечно-сосудистой системы

Эффект применения аторвастатина для терапии несмертельной коронарной болезни сердца изучался в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ASCOT-LLA (англо-скандинавское исследование сердечно-сосудистых исходов с группой гиполипидемической терапии). Исследуемую популяцию составили пациенты с артериальной гипертензией в возрасте 40-79 лет без диагностированного инфаркта миокарда, не проходившие ранее терапию относительно стенокардии, с уровнем общего Хс $\leq 6,5$ ммоль/л (251 мг/дл). У всех пациентов имелись как минимум 3 заранее установленных фактора сердечно - сосудистого риска из перечисленных далее: мужской пол, возраст ≥ 55 лет, табакокурение, диабет, коронарная болезнь сердца (КБС) у ближайшего родственника, общий Хс: Хс-ЛПВП > 6 , болезнь периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, предшествующее цереброваскулярное нарушение, характерное отклонение результатов ЭКГ, протеинурия / альбуминурия. Не у всех отобранных пациентов отмечался высокий риск развития первого сердечно-сосудистого события. Пациенты проходили антигипертензивную терапию (с применением амлодипина или атенолола), терапию с применением аторвастатина 10 мг/день ($n = 5168$) или получали плацебо ($n = 5137$). Эффект абсолютного и относительного снижения риска при применении аторвастатина был следующим:

Заболевание	Относительное снижение риска (%)	Количество заболеваний (аторвастатин в сравнении с плацебо)	Абсолютное снижение риска 1 (%)	Значение p
Смертельная КБС + смертельный ИМ	36	100 против 154	1,1 %	0,0005
Сердечно - сосудистые события и процедуры реваскуляризации в целом	20	389 против 483	1,9 %	0,0008
Коронарные приступы в целом	29	178 против 247	1,4 %	0,0006

¹Исходя из разности показателей общей частоты событий за период последующего наблюдения с медианной продолжительностью 3,3 года.

КБС = коронарная болезнь сердца; ИМ = инфаркт миокарда.

Существенное снижение показателей как общей, так и сердечно-сосудистой смертности отмечено не было (185 событий против 212, значение $p = 0,17$; 74 события против 82, значение p

= 0,51). Влияние фактора половой принадлежности по результатам анализа в подгруппах (81 % - мужчины, 19 % - женщины): отмечен благоприятный эффект у мужчин, определить эффект у женщин не представилось возможным, вероятно, вследствие невысокой частоты событий в подгруппе. Показатели как общей, так и сердечно - сосудистой смертности были выше у пациентов женского пола (38 случаев против 30 и 17 случаев против 12), однако они не были статистически значимыми. Отмечалось значительное влияние со стороны антигипертензивной терапии на исходном уровне. Существенное снижение основного конечного показателя (смертельная КБС + несмертельный ИМ) наблюдалось в результате терапии аторвастатином у пациентов, получавших амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), значение $p = 0,00008$), чего нельзя сказать о пациентах, получавших атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), значение $p = 0,287$).

Исследование под названием CARDS (совместное исследование применения аторвастатина у диабетических больных) проводилось с целью изучения влияния применения аторвастатина на смертельное и несмертельное сердечно-сосудистое заболевание. Для участия в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании были отобраны пациенты с диабетом 2 типов в возрасте 40-75 лет без предшествующего сердечно - сосудистого заболевания с концентрацией Хс-ЛПНП $\leq 4,14$ ммоль/л (160 мг/дл) и с уровнем триглицеридов $\leq 6,78$ ммоль/л (600 мг/дл). У всех пациентов имелся как минимум 1 из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, табакокурение, ретинопатия, микроальбуминурия или макроальбуминурия.

Пациенты получали аторвастатин 10 мг/день ($n = 1428$) или плацебо ($n = 1410$), медианная продолжительность периода последующего наблюдения составила 3,9 года.

Эффект абсолютного и относительного снижения риска при применении аторвастатина был следующим:

Заболевание	Относительное снижение риска (%)	Количество заболеваний (аторвастатин в сравнении с плацебо)	Абсолютное снижение риска ¹⁾ (%)	Значение p
Основные сердечно-сосудистые события (смертельный и несмертельный ОИМ, бессимптомный ИМ, смерть вследствие острой КБС, нестабильная стенокардия, АКШ, ЧТКА, реваскуляризация, инсульт)	37	83 против 127	3,2	0,0010
ИМ (смертельный и несмертельный ОИМ, бессимптомный ИМ)	42	38 против 64	1,9	0,0070
Инсульты (смертельные и несмертельные)	48	21 против 39	1,3	0,0163

¹ Исходя из разности показателей общей частоты событий за период последующего наблюдения с медианной продолжительностью 3,9 лет.

ОМИ = острый инфаркт миокарда; АКШ = аорто-коронарное шунтирование; КБС = коронарная болезнь сердца; ИМ = инфаркт миокарда; ЧТКА = чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Эффект терапии не зависел от половой принадлежности, возраста и исходного уровня Хс-ЛПНП. Отмечалась благоприятная тенденция к снижению уровня смертности (82 смерти в группе плацебо против 61 смерти в группе аторвастатина, значение $p = 0,0592$).

Повторный инсульт

В исследовании профилактики инсульта посредством интенсивного снижения уровня холестерина (исследование SPARCL) участвовал 4731 пациент. Участники получали аторвастатин 80 мг/день или плацебо. Все отобранные пациенты без коронарной болезни сердца (КБС) в анамнезе на протяжении 6 предшествующих месяцев перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Мужчины составляли 60% участников, средний возраст пациентов – 63 года (от 21 года до 92 лет), средний уровень ЛПНП на исходном уровне составил 133 мг/дл (3,4 ммоль/л). При проведении терапии средний уровень Хс-ЛПНП в группе аторвастатина составил 73 мг/дл (1,9 ммоль/л), а в группе плацебо – 129 мг/дл (3,3 ммоль/л). Медианная продолжительность периода последующего наблюдения – 4,9 года.

В сравнении с плацебо аторвастатин 80 мг/день снизил риск основного конечного показателя (смертельный или несмертельный инсульт) на 15% (HR 0,85; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) 0,72 - 1,00; значение $p = 0,05$ или 0,84; 95 %-ный ДИ 0,71 - 0,99; значение $p = 0,03$ после корректировки с учетом исходных факторов). Показатели общей смертности: группа аторвастатина – 9,1 % (216/2365), группа плацебо – 8,9 % (211/2366).

Данные ретроспективного анализа: применение аторвастатина 80 мг снизило частоту случаев ишемического инсульта (218/2365, 9,2% против 274/2366, 11,6 %, значение $p = 0,01$) и увеличило частоту случаев геморрагического инсульта (55/2365, 2,3 % против 33/2366, 1,4 %, значение $p = 0,02$) по сравнению с плацебо.

- Повышенный риск геморрагического инсульта отмечался у пациентов, на момент включения в исследование уже перенесших геморрагический инсульт (7/45 в группе аторвастатина против 2/48 в группе плацебо; HR 4,06; 95 %-ный ДИ 0,84 – 19,57). Риск ишемического инсульта был практически одинаковым в обеих группах (3/45 в группе аторвастатина против 2/48 в группе плацебо; HR 1,64; 95 %-ный ДИ, 0,27 – 9,82).

- Повышенный риск геморрагического инсульта отмечался у пациентов, на момент включения в исследование перенесших лакунарный инфаркт (20/708 в группе аторвастатина против 4/701 в группе плацебо; HR 4,99; 95 %-ный ДИ 1,71 – 14,61), при этом у данных пациентов наблюдался пониженный риск ишемического инсульта (79/708 в группе аторвастатина против 102/701 в группе плацебо; HR 0,76; 95 %-ный ДИ 0,57 – 1,02). Можно предположить, что повышенный риск инсульта характерен для пациентов с ранее перенесенным лакунарным инфарктом, получавших аторвастатин 80 мг/день.

Показатели общей смертности в подгруппе пациентов с ранее перенесенным геморрагическим инсультом: группа аторвастатина – 15,6 % (7/45), группа плацебо – 10,4 % (5/48). Показатели общей смертности в подгруппе пациентов с ранее перенесенным лакунарным инфарктом: группа аторвастатина – 10,9 % (77/708), группа плацебо – 9,1 % (64/701).

Пациенты детского возраста

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет

Открытое 8-недельное исследование фармакокинетических и фармакодинамических свойств, а также безопасности и переносимости аторвастатина проводилось с участием детей и подростков с генетически подтвержденной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и концентрацией Хс-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л на исходном уровне. В общей сложности в исследовании принимали участие 39 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. В группу А вошли 15 детей в возрасте от 6 до 12 лет (стадия 1 по Таннеру). Группа В была сформирована из 24 детей в возрасте от 10 до 17 (стадия ≥ 2 по Таннеру).

В группе А начальная суточная доза аторвастатина в форме жевательной таблетки составила 5 мг, а в группе В – 10 мг (в форме таблетки). Условиями исследования допускалось удвоение дозы в случае хорошей переносимости аторвастатина, если в отметке времени «Неделя 4» не достигался целевой показатель уровня Хс-ЛПНП $< 3,35$ ммоль/л.

К отметке времени «Неделя 2» у всех субъектов исследования отмечалось снижение средних показателей Хс-ЛПНП, общего Хс и аполипопротеина В. У пациентов, получавших удвоенную дозу, дополнительное снижение наблюдалось уже через 2 недели при проведении первой оценки после увеличения дозы. Средние снижения показателей липидов в процентах были сходными в обеих группах независимо от того, продолжали ли они получать начальную дозу или получали

удвоенную дозу. В отметке времени Неделя 8 изменения уровней Хс-ЛПНП и общего Хс от исходных значений составили 40 % и 30 %, соответственно, независимо от дозы.

271 ребенок мужского и женского пола в возрасте от 6 до 15 лет, страдающий ГСНГ, был включен во второе открытое несравнительное исследование и получал лечение аторвастатином в течение трех лет. Критериями включения в исследования являлось подтверждение наличия ГНСГ, а также исходный уровень Хс-ЛПНП ≥ 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 составляет 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 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 ГНСН, 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 и 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 в отношении пациентов, завершивших участие в исследовании в течение 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 семейная гиперхолестеринемия у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет

Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с последующей открытой фазой проводилось с участием 187 детей (мальчиков и девочек в постменархеальном периоде) в возрасте от 10 до 17 лет (средний возраст 14,1 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГ) или с тяжелой гиперхолестеринемией. После рандомизации 140 субъектов исследования получали аторвастатин, а 47 – плацебо на протяжении 26 недель, после чего в течение следующих 26 недель все субъекты исследования получали аторвастатин. Суточная доза аторвастатина (за один прием) составляла 10 мг в течение первых 4 недель. После этого, если уровень Хс-ЛПНП превышал 3,36 ммоль/л, доза титровалась до 20 мг. На протяжении 26-недельной двойной слепой фазы исследования при применении аторвастатина отмечалось существенное снижение уровней общего Хс, Хс-ЛПНП, триглицеридов и

аполипопротеина В в плазме. Средний уровень Хс-ЛПНП составил 3,38 ммоль/л (диапазон: 1,81 – 6,26 ммоль/л) в группе аторвастатина и 5,91 ммоль/л (диапазон: 3,93 – 9,96 ммоль/л) в группе плацебо в течение 26-недельной двойной слепой фазы.

В дополнительном исследовании с участием пациентов детского возраста (10 – 18 лет) с гиперхолестеринемией терапия аторвастатином сравнивалась с терапией колестиполом. В отметке времени «Неделя 26» в группе аторвастатина (N = 25) отмечалось значительное снижение концентрации Хс-ЛПНП (значение $p < 0,05$) по сравнению с результатами, полученными в группе колестипола (N = 31).

Исследование применения аторвастатина так же проводилось с участием пациентов детского возраста с тяжелой гиперхолестеринемией (включая гомозиготную гиперхолестеринемию), 46 детей получали аторвастатин, доза которого титровалась в соответствии с ответом на терапию (некоторые испытуемые получали 80 мг аторвастатина в день). Исследование проводилось на протяжении 3 лет: уровень Хс-ЛПНП был снижен на 36 %.

Долгосрочная эффективность терапии аторвастатином, проводившейся в детстве, в плане снижения заболеваемости и смертности во взрослом возрасте не была определена.

Европейское агентство лекарственных средств не требует предоставления результатов исследований применения аторвастатина в лечении гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей в возрасте от 0 до < 6 лет и для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, комбинированной (смешанной) гиперхолестеринемии, первичной гиперхолестеринемии и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у детей в возрасте от 0 до < 18 лет (см. раздел 4.2, информация об использовании в педиатрии).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь аторвастатин быстро всасывается, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) наблюдаются через 1 – 2 часа. Степень всасывания возрастает пропорционально дозе аторвастатина. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, после приема внутрь составляет 95 % - 99 % по сравнению с аторвастатином в форме раствора для перорального введения. Абсолютная биодоступность аторвастатина равна примерно 12 %, а системная доступность ингибирующей активности по отношению ГМК-КоА-редуктазе составляет около 30 %. Низкая системная доступность обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или метаболизмом при «первом прохождении» через печень.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина примерно равен 381 л. Степень связывания аторвастатина с белками плазмы ≥ 98 %.

Биотрансформация

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 с образованием орто- и парагидроксированных производных, а также различных продуктов бета-окисления. Дальнейший метаболизм данных продуктов проходит путем глюкуронидации. Данные исследований *in vitro* показывают, что подавление редуктазы ГМК-КоА орто- и парагидроксированными метаболитами эквивалентно ее подавлению аторвастатином. Ингибирующая активность в отношении ГМК-КоА-редуктазы в плазме примерно на 70 % обусловлена активностью циркулирующих метаболитов.

Выведение

После печеночного и/или внепеченочного метаболизма аторвастатин выводится преимущественно с желчью. Вместе с тем, аторвастатин не подвергается в значительной степени кишечнo-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина из плазмы крови человека составляет около 14 часов. Полупериод ингибирующей активности по отношению к ГМК-КоА-редуктазе равен примерно 20 – 30 часам, что объясняется присутствием активных метаболитов.

Аторвастатин является субстратом по отношению к транспортным белкам, например, к ферменту-переносчику 1В1 (ОАТР1В1) и 1В3 (ОАТР1В3) в печени. Метаболиты аторвастатина являются субстратами ОАТР1В1. Также аторвастатин идентифицируется как субстрат эффлюксного белка-транспортера Р-гликопротеина (Р-рр) и белка с устойчивостью к раку молочной железы (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме у здоровых пожилых пациентов выше, чем у молодых людей, достигших совершеннолетия; в то же время липидные эффекты сопоставимы с эффектами, наблюдавшимися у пациентов более молодого возраста.

Пациенты детского возраста: в открытом 8-недельном исследовании (стадии 1 (N = 15) и ≥ 2 (N = 24) по Таннеру) дети (возраст 6 – 17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем Хс-ЛПНП на исходном уровне ≥ 4 ммоль/л получали аторвастатин 5 мг или 10 мг в форме жевательных таблеток, либо 10 мг или 20 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, один раз в день, соответственно. Масса тела была единственно независимой переменной в фармакокинетической модели популяции аторвастатина. Кажущийся клиренс при пероральном приеме аторвастатина у субъектов исследования детского возраста был схож с аналогичным показателем у взрослых при условии аллометрического пересчета по массе тела. Устойчивое снижение уровней Хс-ЛПНП и общего Хс наблюдались по всем диапазонам воздействия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина.

Фактор половой принадлежности: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в организме женщин отличаются от данных показателей у мужчин (у женщин $C_{\max}$ примерно на 20 % выше, а значение AUC примерно на 10 % ниже). Эти различия не имеют клинической значимости, поскольку существенные различия между липидными эффектами у мужчин и женщин не отмечены.

Почечная недостаточность: наличие почечной недостаточности не влияет на концентрацию в плазме и на липидные эффекты аторвастатина и его активных метаболитов.

Печеночная недостаточность: у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме заметно более высокие ($C_{\max}$ и AUC превышены, соответственно, в 16 и 11 раз).

Полиморфизм SLCO1B1: в печеночном захвате всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, участвует транспортер ОАТР1В1. Пациенты с полиморфизмом SLCO1B1 подвержены риску усиления воздействия аторвастатина, что чревато увеличением риска развития рабдомиолиза (см. раздел 4.4). Полиморфизм в гене с кодом ОАТР1В1 (SLCO1B1 с.521СС) связан с увеличением воздействия аторвастатина в 2,4 раза (AUC), если сравнивать с лицами без данного варианта генотипа (с.521ТТ). В какой степени данное обстоятельство может отразиться на эффективности, неизвестно.

5.3 Данные доклинической безопасности

Аторвастатин не имел мутагенного и кластогенного потенциала в совокупности 4 тестов *in vitro* и 1 *in vivo*. Аторвастатин не был признан канцерогенным для крыс, но высокие дозы у мышей (в 6-11 раз превышающие AUC_{0-24h} у людей в самой высокой рекомендуемой дозе) показали гепатоцеллюлярные аденомы у мужчин и гепатоцеллюлярные карциномы у самок.

По данным экспериментальных исследований на животных, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут влиять на развитие эмбриона или плода. У крыс, кроликов и собак аторвастатин не влиял на фертильность и не был тератогенным, однако при токсичных дозах для самки наблюдалась токсичность у плода крыс и кроликов. У потомства крыс была задержка развития, а послеродовая выживаемость уменьшилась при введении высоких доз аторвастатина. Есть свидетельства плацентарного переноса у крыс. У крыс плазменная концентрация аторвастатина аналогична концентрации в молоке. Неизвестно, выделяется ли аторвастатин или его метаболиты в материнское молоко у человека.

5325 - 2015



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки: повидон, натрия лаурилсульфат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Пленочная оболочка: Опадрай II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3000, тальк).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг. 10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ/алюминиевая фольга). 3 или 9 блистеров с листком-вкладышем в картонной коробке.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения