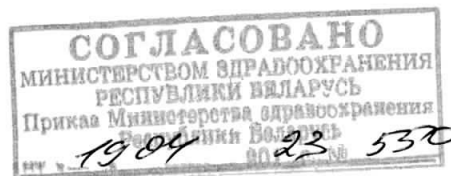


ЧД РБ
14915-2015



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аторвастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Аторвастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Международное непатентованное наименование

Atorvastatin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин (в виде аторвастатина кальция тригидрата) – 10 мг или 20 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо 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.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, двояковыпуклые. На поверхности таблетки допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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

Гиперлипидемия

Аторвастатин назначается:

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

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Пациентам без клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания с

дислипидемией или без нее, но с множественными факторами риска ишемической болезни сердца, такими как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий холестерин ЛПВП (Х-ЛПВП), или с ранней ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, показано применение аторвастатина для:

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

Применение у детей (пациенты в возрасте 10-17 лет)

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

- а. уровень холестерина – ЛПНП остается ≥ 190 мг/дл или
- б. уровень холестерина – ЛПНП остается ≥ 160 мг/дл и при этом:
 - имеется наследственная предрасположенность к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний или;
 - на данный момент у детей имеются 2 или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом применения препарата Аторвастатин 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 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 Аторвастатин 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 препарата 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.

Особые группы пациентов

Пациенты 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

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.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

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).

Способ применения

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

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, а также к любому из

вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- заболевание печени в активной фазе или устойчивое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза;
- беременность, период грудного вскармливания;
- женщины 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 поражения печени, следует провести в них определение биохимических показателей ее функции. При повышении активности трансаминаз, их уровень следует контролировать вплоть до исчезновения симптомов. Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН), рекомендуется снизить дозу или отменить прием препарата Аторвастатин (см. раздел 4.8).

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

Профилактика инсульта путем интенсивного снижения уровня холестерина (исследование SPARCL)

По данным post-hoc анализа подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС), которые недавно перенесли 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 пользы и риска 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), характеризующегося выраженным повышением уровня креатинкиназы (КК) (более чем в 10 раз выше ВГН), миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к развитию почечной недостаточности.

В очень редких случаях сообщалось об 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, наличием антител к ГМГ-КоА-редуктазе и улучшением состояния 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, связанных с приемом статинов или фибратов;
- при наличии в анамнезе заболевания печени и/или злоупотребление алкоголем;
- у пожилых пациентов (в возрасте >70 лет) при наличии других предрасполагающих факторов к развитию рабдомиолиза. Следует рассмотреть вопрос о необходимости определения уровня КК;
- в ситуациях, которые могут приводить к повышению уровня аторвастатина в плазме, например, в случае лекарственного взаимодействия (см. раздел 4.5) и при применении особыми группами пациентов, включая генетические субпопуляции (см. раздел 5.2).

В таких ситуациях требуется тщательный анализ риска по отношению к возможному положительному эффекту и показано проведение клинического мониторинга. Если на начальном этапе уровне КК значительно повышен (более чем в 5 раз выше ВГН), лечение препаратом начинать не следует.

Определение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин повышения КК, поскольку это затрудняет интерпретацию полученных результатов. Если уровни КК на начальном этапе значительно повышены (более чем в 5 раз выше ВГН), следует провести повторное определение уровней КК в течение 5-7 дней для подтверждения результатов.

Во время лечения

- пациентов необходимо попросить сразу же сообщать о развитии мышечной боли, судорогах или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются общим недомоганием или повышением температуры тела;
- если такие симптомы возникают во время лечения аторвастатином, следует определить уровень КК. Если окажется, что он значительно повышен (более чем в 5 раз превышает ВГН), лечение следует прекратить;
- следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения в случае стойких и тяжелых симптомов со стороны мышечной ткани, даже если уровень КК существенно не повышен (≤ 5 раз выше ВГН);
- если симптомы исчезли и нормализовался уровень КК, то можно рассмотреть вопрос о повторном приеме аторвастатина или другого препарата из этой группы в самой низкой дозе и под тщательным наблюдением;
- необходимо прекратить прием аторвастатина, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК в сыворотке (более чем в 10 раз выше ВГН) или если диагностирован или подозревается рабдомиолиз.

Сопутствующее лечение другими лекарственными препаратами

Риск развития рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными препаратами, 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, т. д.). Риск развития миопатии может повышаться при одновременном применении гемфиброзила и других производных

фибровой кислоты, противовирусных препаратов, используемых для лечения гепатита С (HCV) (например, боцепревира, телапревира, элбасвира/гразопревира, ледипасвира/софосбувира), эритромицина, никотиновой кислоты или эзетимиба. По возможности вместо этих лекарственных препаратов рекомендуется назначать альтернативные препараты, не вступающие в лекарственное взаимодействие.

В случае необходимости применения аторвастатина с указанными выше препаратами, следует провести тщательную оценку соотношения пользы и риска при одновременном применении. Если пациенты получают лекарственные препараты, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется использовать более низкую максимальную дозу аторвастатина. В случае применения сильных ингибиторов CYP3A4 следует рассмотреть вопрос об использовании меньшей начальной дозы аторвастатина и проведении надлежащего клинического мониторинга этих пациентов (см. раздел 4.5).

Аторвастатин не следует применять одновременно с препаратами фузидиевой кислоты для системного применения или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. У пациентов, для которых системное применение фузидовой кислоты является обязательным, лечение статинами следует прекратить на протяжении всего лечения фузидиевой кислотой. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших совместно фузидиевую кислоту и статины (см. раздел 4.5). Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боль или болезненные ощущения при касании.

Терапия статинами может быть повторно назначена через 7 дней после получения последней дозы фузидиевой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходимо более длительное системное введение фузидиевой кислоты, например, при лечении тяжелых инфекций, необходимость совместного приема аторвастатина и фузидиевой кислоты следует рассматривать в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Применение у детей и подростков

Клинически значимого влияния на рост и половое созревание не наблюдалось в ходе 3-летнего исследования оценки общего созревания и развития, оценку по шкале Таннера и показатели роста и веса (см. раздел 4.8).

Интерстициальное заболевание легких

Сообщалось об единичных случаях развития интерстициального заболевания легких при применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении (см. раздел 4.8). Симптомы могут включать одышку, непродуктивный кашель и общее недомогание (усталость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких у пациента лечение статинами следует отменить.

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 группы 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.

Миастения гравис и глазная форма миастении

Сообщалось о нескольких случаях дебюта миастении гравис, спровоцированной применением статинов или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении (см. раздел 4.8). В случае ухудшения симптомов, применение Аторвастатина следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива миастении при повторном применении того же или другого статина.

Аторвастатин содержит лактозу

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

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние одновременно принимаемых лекарственных препаратов 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 препаратами, способными вызывать развитие миопатии, такими как производные фиброевой 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, стирепентола, 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 препаратов с аторвастатином избежать нельзя, рекомендуется использовать более низкие начальные и более низкие максимальные дозы 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 СУР3А4 рекомендуется назначать более низкие максимальные дозы аторвастатина, а также осуществлять надлежащий клинический мониторинг состояния пациента. После начала применения или коррекции дозы ингибитора следует организовать надлежащее клиническое наблюдение за состоянием пациента.

Индукторы СУР3А4

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

Ингибиторы переносчиков

При применении ингибиторов транспортных белков может отмечаться повышение системного воздействия аторвастатина. Циклоспорин и леретмовир 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 леретмовир 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 препарата Аторвастатин с колестиполом отмечалось снижение концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови (отношение концентрации аторвастатина: 0,74). Вместе с тем, при совместном применении препарата Аторвастатин 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.

Влияние аторвастатина на другие лекарственные препараты

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 препарата Аторвастатин и оральных контрацептивов наблюдалось повышение концентрации норэтистерона 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 дозы 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 препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Отношение AUC ^a	Клинические рекомендации ^b
Глекапревир 400 мг 1 раз/сут /пибрентасвир 120 мг 1	10 мг 1 раз/сут в течение 7 дней	8,3	Одновременное применение с препаратами, содержащими

1491Б-2015

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ОХРАНА
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

раз/сут, 7 дней			глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. раздел 4.3)
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	
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, рекомендуются снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 20 мг, показано проведение клинического мониторинга
Саквинавир 400 мг 2 раза/сут /ритонавир (300 мг 2 раза/сут с 5 по 7 день, с последующим повышением дозы до 400 мг 2 раза/сут на 8 день), с 4 по 18 день, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,9	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуются 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	
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 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 ^c	40 мг однократно	1,37	Не рекомендовано применять аторвастатин одновременно с

НД РБ

14915-2015

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

			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**	Специальные рекомендации отсутствуют
Антацидный препарат, в форме суспензии, содержащее гидроксиды магния и алюминия, 30 мл 4 раза/сут, 2 недели	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

а. Представляет собой соотношение для типов лечения (совместное применение препарата и

- аторвастатина в сравнении с приемом только аторвастатина)
- б. Информация по клинической значимости приведена в разделах 4.4 и 4.5
- с. В состав входит один или несколько компонентов, угнетающих активность CYP3A4, которые могут повышать концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, подвергающихся метаболическим превращениям под влиянием этого фермента. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводило к снижению AUC орто-гидроксилированного активного метаболита на 20,4%. Употребление значительного количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) приводило к повышению AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных соединений (аторвастатина и его метаболитов) в 1,3 раза.
- **Значение отношения основывается на данных, полученных при анализе единственного образца, взятого через 8-16 ч после приема дозы.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых лекарственных препаратов

Аторвастатин и режим дозирования	Совместно принимаемый лекарственный препарат		
	Лекарственный препарат/доза (мг)	Отношение AUC ^a	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	Пероральный противозачаточный препарат, 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	^b Феназон, 600 мг, однократно	1,03	Особых рекомендаций нет
10 мг однократно	Типранавир 500 мг 2 раза/сут / ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	1,08	Особых рекомендаций нет
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,73	Особых рекомендаций нет
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,99	Особых рекомендаций нет

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

^bОдновременное многократное применение аторвастатина и феназона практически не оказывало или оказывало незначительное влияние на клиренс феназона.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

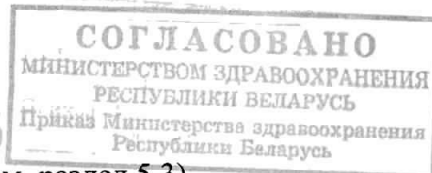
Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии (см. раздел 4.3).

Беременность

Применение препарата Аторвастатин противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3). Безопасность применения препарата при беременности не установлена. Контролируемых клинических исследований применения аторвастатина у беременных женщин не проводилось. Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Исследования

1491Б-2015



на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

При приеме аторвастатина беременной женщиной возможно снижение у плода уровня мевалоната, предшественника биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и как правило отмена гиполипидемических лекарственных препаратов во время беременности не оказывает значительного влияния на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

Таким образом, Аторвастатин не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность или при подозрении на беременность. Прием препарата Аторвастатин следует прекратить на время беременности или до тех пор, пока не будет установлено, что женщина не беременна (см. раздел 4.3).

Кормление грудью

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты с грудным молоком человека. У крыс концентрации аторвастатина и его активные метаболиты, измеренные в плазме, аналогичны таковым в молоке (см. раздел 5.3). В связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций, женщинам, принимающим Аторвастатин, следует прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3). Аторвастатин противопоказан в период лактации (см. раздел 4.3).

Фертильность

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность ни у самцов, ни у самок (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Согласно базе данных плацебо-контролируемых клинических исследований аторвастатина, в которых приняли участие 16 066 пациентов (8 755 пациентов принимали аторвастатин и 7 311 пациентов принимали плацебо), проходивших лечение в среднем в течение 53 недель, 5,2% пациентов в группе аторвастатина прекратили лечение в связи с развитием нежелательных реакций, по сравнению с 4,0% пациентов в группе плацебо. В таблице ниже приведены нежелательные реакции переносимости аторвастатина в ходе клинических исследований и большого опыта пострегистрационного применения препарата.

Таблица нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	назофарингит	часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения	редко
Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции	часто
	анафилактические реакции	очень редко
Нарушения метаболизма и питания	гипергликемия	часто
	гипогликемия, увеличение массы тела,	нечасто
	анорексия	

Психические нарушения	ночные кошмары, бессонница	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто
	сонливость, парестезии, гипестезии, нарушение чувство вкуса, амнезия	нечасто
	периферическая нейропатия	редко
	миастения гравис	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	затуманенное зрение	нечасто
	нарушения зрения	редко
	глазная миастения	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	шум в ушах	нечасто
	потеря слуха	очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	боль в глотке, носовое кровотечение	часто
Желудочно-кишечные нарушения	запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея	часто
	рвота, боль в животе сверху и внизу, отрыжка, панкреатит	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит	нечасто
	холестаз	редко
	печеночная недостаточность	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	крапивница, сыпь, зуд, алопеция	нечасто
	ангионевротический отек, буллезная сыпь, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, боль в спине	часто
	боль в шее, мышечная слабость	нечасто
	миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышц, тендинопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия)	редко
	волчаночноподобный синдром	очень редко
	некротизирующая аутоиммунная миопатия (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушения мочеиспускания, никтурия, поллакиурия	нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	гинекомастия	очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	недомогание, астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость, гипертермия	нечасто

Лабораторные и инструментальные данные	нарушение показателей, отражающих функцию печени, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	часто
	положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче	нечасто

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 незначительными и преходящими и не приводили к прекращению лечения. Клинически значимое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы) было зафиксировано у 0,8% пациентов, принимавших препарат Аторвастатин. Эти повышения носило дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов.

В ходе клинических исследований у 2,5% пациентов, получавших лечение, наблюдалось повышение уровней креатинкиназы в сыворотке крови (КФК), более чем в 3 раза превышающий верхнюю границу нормы, характерное и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Уровни, более чем в 10 раз превышающие верхнюю границу нормы, наблюдались у 0,4% пациентов, принимавших Аторвастатин (см. раздел 4.4).

Дети

У пациентов детского возраста от 10 до 17 лет, получавших аторвастатин, профиль нежелательных реакций был схож с профилем пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися в обеих группах, независимо от оценки причинно-следственной связи, были инфекции. Не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половую созревание в ходе 3-летнего исследования по оценке общего созревания и развития, оценки по шкале Таннера и измерения роста и массы тела. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков был схож с известным профилем безопасности аторвастатина у взрослых пациентов.

Клиническая база данных по безопасности включает данные по безопасности 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были в возрасте младше 6 лет, 121 пациент в возрасте от 6 до 9 лет, 392 пациента были в возрасте от 10 до 17 лет. По имеющимся данным частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей был схож со взрослыми пациентами.

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/м², повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Сообщение о 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.



Республика Беларусь
220037, Минск, Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
www.rceth.by.

4.9 Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гипохолестеринемическое и гипотриглицеридемическое средство. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (Статин).
Код АТХ: C10AA05,

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 пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, которые обычно не отвечают на лечение гиполипидемическими препаратами.

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

14915-2015



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 были статистически значимыми (p=0,02). Влияние интенсивного снижения уровней липидов на сердечно-сосудистые конечные точки (например, потребность в реваскуляризации, нефатальный инфаркт миокарда, смерть от ИБС) в этом исследовании не изучалось.

В группе аторвастатина Хс-ЛПНП снизился в среднем на 2,04 ммоль/л $\pm$ 0,8 (78,9 мг/дл $\pm$ 30) от исходного уровня 3,89 ммоль/л $\pm$ 0,7 (150 мг/дл $\pm$ 28), а в группе правастатина Хс-ЛПНП снизился в среднем на 2,85 ммоль/л $\pm$ 0,7 (110 мг/дл $\pm$ 26) от исходного уровня 3,89 ммоль/л $\pm$ 0,7 (150 мг/дл $\pm$ 26) (p<0,0001). Кроме того, аторвастатин значительно 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%, 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 дозы 80 мг. Таким образом, результаты, полученные в этом исследовании, нельзя экстраполировать на более низкие дозы.

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 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 = 1 538 в группе аторвастатина; n = 1 548 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, гиполлипидемическая 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 ≥ 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 (%)	Количество явлений (аторвастатин в сравнении с плацебо)	Снижение абсолютного риска ¹ (%)	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 ¹	29	178 vs. 247	1,4	0,0006

¹По 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 ателолол (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 < 4,14 ммоль/л (160 мг/дл) и ТГ < 6,78 ммоль/л (600 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 ¹ (%)	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

¹По разнице приблизительных значений частоты явлений, возникающих в течение медианы наблюдения 3,3 года

ОИМ – острый инфаркт миокарда; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧТКА – чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда

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 3,4 ммоль/л (133 мг/дл). При лечении аторвастатином средний уровень Хс-ЛПНП составлял 1,9 ммоль/л (73 мг/дл) и 3,3 ммоль/л (129 мг/дл) 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; ОР = 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; ОР=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; ОР = 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; ОР = 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 — аполипопротеин В; «Месяц 36/ОЛ» — включены данные последнего визита пациентов, прекративших участие до истечения запланированных 36 месяцев, а также все данные за 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 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, ТГ 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 благотворительное исследование 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 препаратам 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 кишечнo-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 BPRMЖ, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

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 хроническим алкогольным заболеванием 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).

Пациенты 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 1-й стадии полового развития по Таннеру ($n=15$) и ≥ 2 -й стадии полового развития по Таннеру ($n=24$) в возрасте 6-17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией и исходным уровнем Хс-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали аторвастатин соответственно по 5 или 20 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.

Полиморфизм SLC1B1

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 показал мутагенного или кластогенного потенциала в четырех тестах *in vitro* и в одном тесте *in vivo*. Канцерогенность аторвастатина у крыс не обнаружена, но высокие дозы у мышей (в 6-11 раз превышающие AUC₀₋₂₄ у людей в самой высокой рекомендуемой дозе) показали гепатоцеллюлярные аденомы у самцов и 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 обладал тератогенным действием, однако при дозах, токсичных для самки, у крыс и кроликов наблюдалась фетотоксичность. У крыс воздействие высоких доз аторвастатина на самку приводило к задержке развития и снижению послеродовой выживаемости. У крыс присутствовали признаки плацентарного переноса. Концентрации аторвастатина в плазме и материнском молоке у крыс аналогичны. Неизвестно, выделяется ли аторвастатин или его метаболиты в материнское молоко у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза 2910, полисорбат 80, кальция стеарат, кальция карбонат, титана диоксид, тальк.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги для лекарственных препаратов.

Одну или три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

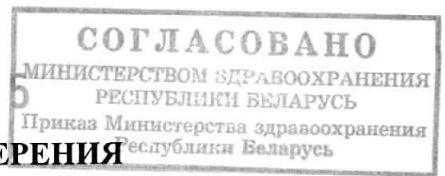
6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Специальные требования отсутствуют.

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

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА