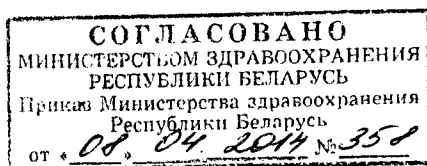


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



*кв № 5 от 25.03.2014*

## ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ

(информация для пациента)

по медицинскому применению лекарственного средства

### Аторвастатин

**Торговое название:** Аторвастатин

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

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой 40 мг.

**Описание:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

**Состав:** одна таблетка содержит: *действующее вещество* – аторвастатина 40 мг; *вспомогательные вещества:* повидон, натрия лаурилсульфат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, кросповидон, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400.

#### Фармакотерапевтическая группа

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

#### Показания к применению

##### *Гиперхолестеролемия*

Аторвастатин назначается в качестве дополнения к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, холестерина ЛНП (липопротеинов низкой плотности), аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛВП (липопротеина высокой плотности) у

больных с первичной гиперхолестеринемией (наследственной гетерозиготной и ненаследственной гиперхолестеринемией), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (Фредриксоновский тип IIa и IIb), повышенным уровнем триглицерида в плазме (Фредриксоновский тип III), в тех случаях, когда диета не оказывает достаточного эффекта.

Аторвастатин также показан для понижения уровня общего холестерина и холестерина ЛНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией в тех случаях, когда нет достаточной реакции на диету или другие нелекарственные мероприятия.

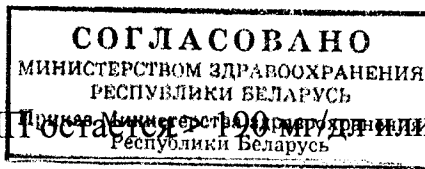
#### *Профилактика сердечно-сосудистых осложнений*

Пациентам без клинических признаков сердечно-сосудистого заболевания, с дислипидемией или без нее, но с множественными факторами риска ишемической болезни сердца, такими как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий холестерин ЛВП (Хс-ЛВП) 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 ЛНП (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 – ЛНП остается  $> 190$  мг/дл или

б. уровень холестерина – ЛНП 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.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата;

- заболевания печени в активной стадии;

- персистирующее повышенное содержание сывороточных трансаминаз неясного генеза;

- беременность и период лактации;

- женщины репродуктивного возраста, не использующие надлежащие меры контрацепции.

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

### **Способ применения и дозы**

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

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

*Первичная (гетерозиготная ~~семейная и полигенная~~) гиперхолестеринемия (тип IIa) и смешанная гиперлипидемия (тип IIb)*

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

#### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

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

*У лиц пожилого возраста и у больных с почечной недостаточностью* не следует изменять рекомендуемые дозы Аторвастатина.

*У пациентов с нарушениями функции печени* необходима осторожность в связи с замедлением выведения препарата из организма. В подобной ситуации следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели, и при выявлении значительных патологических изменений доза должна быть уменьшена, или лечение должно быть прекращено. Аторвастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии. При устойчивом повышении верхней границы нормы уровня трансаминаз более чем в 3 раза рекомендуется снизить дозировку препарата или прекратить его применение.

#### *Применение в педиатрии*

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей отсутствуют. Аторвастатин может быть назначен детям только врачом-специалистом. Опыт применения аторвастатина для лечения детей ограничивается только лишь небольшой популяцией больных (возраст 10 – 17

лет), страдающих некоторыми формами тяжелой дислипидемии (как, например, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия). Рекомендуемая начальная суточная доза Аторвастатина для этой группы больных составляет 10 мг; в зависимости от эффективности и переносимости препарата она может быть увеличена до 80 мг в сутки. Последующее наблюдение за развитием этих детей не осуществлялось.

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

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

#### **Побочное действие**

Побочные эффекты, которые могут возникнуть в процессе лечения аторвастатином, подразделяются на следующие группы по частоте возникновения: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10.000$ ), неизвестные (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

*Инфекции и инвазии:* частые: назофарингит.

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

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

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

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

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

*Нарушения со стороны органа зрения:* частые: расфокусированное зрение, редкие: зрительное нарушение.

*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: холестааз, очень редкие: печеночная недостаточность.

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

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

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

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

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

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

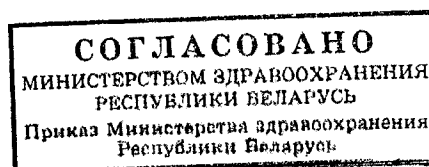
Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, при терапии аторвастатином у пациентов отмечались повышенные уровни трансаминаз

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.

Перечисленные далее нежелательные явления наблюдались при применении отдельных статинов:

- Сексуальная дисфункция
- Подавленное состояние
- Редкие случаи интерстициального заболевания легких, в частности при длительной терапии



### **Особые указания**

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

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

*Профилактика инсульта посредством интенсивного снижения уровня холестерина*

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

#### *Воздействие на скелетные мышцы*

Лечение Аторвастатином в редких случаях может оказывать воздействие на скелетную мускулатуру, вызывая миалгию, миозит и миопатию, которые могут привести к рабдомиолизу и почечной недостаточности. При появлении симптомов миопатии рекомендуется определить активность креатинкиназы в сыворотке. При существенном повышении активности этого фермента (более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы) следует отменить лечение. Повышение активности креатинкиназы при лечении Аторвастатином следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике ретростернальных болей.

#### *Интерстициальное заболевание легких*

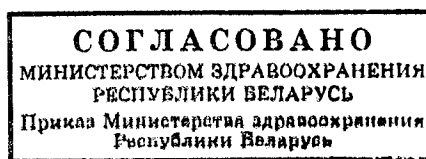
При проведении терапии с применением некоторых статинов, в особенности при длительной терапии, крайне редко наблюдались случаи интерстициального заболевания легких. Проявления заболевания включают такие симптомы, как диспноэ, сухой кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадочное состояние). В случае подозрения на интерстициальное заболевание легких терапию статинами следует прекратить.

#### *До начала терапии*



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

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



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

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

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

#### *Беременность и лактация*

У женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции, использование Аторвастатина не рекомендуется. Если планиру-

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

ется беременность, то пациентка ~~должна прекратить~~ прием Аторвастатина по меньшей мере за месяц до наступления запланированной беременности.

Аторвастатин противопоказан беременным женщинам и кормящим матерям.

*Влияние на способность управлять автомобилем и работу с потенциально опасными механизмами*

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 OATP1B1 в печени. 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.

*Ингибиторы CYP3A4:*

При применении сильных ингибиторов CYP3A4 отмечалось значительное увеличение концентрации аторвастатина. При возможности следует избегать совместного применения аторвастатина и сильных ингибиторов CYP3A4 (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, 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.

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме. 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*

При применении ингибиторов транспортных белков (например, циклоспорина) может отмечаться увеличение системного воздействия аторвастатина. Влияние процесса подавления транспортеров, участвующих в печеночном захвате, на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если од-

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

новременное применение неизбежно, следует организовать клиническое наблюдение с целью оценки эффективности.

*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.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*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 (примерно на 25%). Вместе с тем, при совместном применении аторвастатина и колестипола липидные эффекты были более выраженными, чем в случае соответствующих монотерапий.

*Фузидовая кислота*

Исследования взаимодействия между аторвастатином и фузидовой кислотой не проводились. Как и в случаях с другими статинами, мышечные нарушения, включая рабдомиолиз, отмечались в пострегистрационный период при одновременном применении аторвастатина и фузидовой кислоты. Механизм данного взаимодействия неизвестен. Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациентов, может понадобиться прерывание терапии аторвастатином.

*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.

**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.

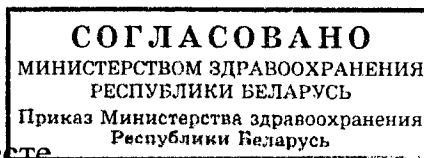
**Упаковка**

В контурной ячейковой упаковке №10, в упаковке №10×3.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.



**Срок годности**

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

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Произведено в сотрудничестве с КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6,8501 Ново место, Словения.

Произведено и расфасовано: КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6,8501 Ново место, Словения.

Упаковано: Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь. Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64/27, тел/факс +375 (177)735612.