|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

ЭТСЭТ®

**Международное непатентованное название**

Аторвастатин

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Липид-модифицирующие препараты, HMG CoA-редуктазы ингбиторы. Аторвастатин

Код ATХ С10АА05

**Показания к применению**

*Гиперхолестеринемия:*

- ЭТСЭТ® показан в качестве дополнения к диете для снижения повышенного содержания общего холестерина (общий-Х), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых пациентов, подростков и детей в возрасте от 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготная форма) или с комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (соответствующей типам IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда диета и другие нефармакологические методы лечения оказываются неэффективными;

- ЭТСЭТ® также показан для снижения содержания общего-ХС и ХС-ЛПНП у взрослых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез), или если такие методы лечения недоступны.

*Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.*

Профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

ЭТСЭТ® противопоказан у пациентов:

* с гиперчувствительностью к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
* с заболеваниями печени в активной фазе или повышением уровней ферментов печени в крови неясной этиологии (в случаях, когда показатели превышают верхнюю границу нормальных значений (ВГНЗ) более чем в 3 раза);
* в периоды беременности и грудного вскармливания, а также у женщин детородного возраста, которые не используют надежные методы контрацепции (см. раздел «Беременность и период лактации»).
* получающих для лечения гепатита С противовирусные препараты – элбасвир/гразопревир.

***Необходимые меры предосторожности при применении***

*Нарушение функции печени.*

Перед началом терапии и через регулярные промежутки времени во время лечения у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени. Следует проводить оценку функциональных показателей печени у пациентов, у которых развиваются признаки или симптомы поражения печени. Пациенты, у которых отмечается повышение уровней трансаминаз в крови, должны находиться под наблюдением до того момента, когда показатели достигнут нормальных значений. В случаях, когда уровни трансаминаз в крови превышают ВГНЗ более чем в 3 раза, рекомендуется снизить дозу или прекратить применение лекарственного средства (см. раздел «Описание нежелательных реакций»).

Аторвастатин следует с осторожностью использовать у пациентов, которые употребляют алкоголь в чрезмерных количествах и/или имели заболевания печени в анамнезе.

*Профилактика инсульта на фоне интенсивного снижения уровня холестерина в крови (исследование SPARCL).*

При апостериорном анализе подтипов инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, частота геморрагического инсульта была выше у пациентов, которые первоначально получали терапию аторвастатином в дозе 80 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Риск в значительной степени повышался у пациентов, перенесших геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт головного мозга на момент включения в исследование. Для пациентов с перенесенным геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом головного мозга соотношение риск/польза при лечении аторвастатином в дозе 80 мг неизвестно, поэтому перед началом терапии лекарственным средством необходимо тщательно оценить потенциальный риск возникновения геморрагического инсульта.

*Влияние на скелетно-мышечную ткань.*

Как и при применении других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза), при использовании аторвастатина в редких случаях может отмечаться негативное влияние на скелетные мышцы с развитием миалгии, миозита и миопатии, что может сопровождаться рабдомиолизом (потенциально опасное для жизни пациента состояние, характеризующееся значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови (выше ВГНЗ более чем в 10 раз), миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к почечной недостаточности).

В очень редких случаях, как во время, так и после прекращения терапии статинами у пациентов развивалась иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ). ИОНМ клинически проявляется стойкой слабостью проксимальных мышц конечностей и повышением уровня КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение терапии статинами, положительными антителами к 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазе; на фоне приема иммунодепрессантов наблюдается клиническое улучшение.

В нескольких случаях сообщалось, что статины вызывали или усугубляли уже имеющиеся миастению гравис или глазную форму миастении (см. раздел см. раздел «Описание нежелательных реакций»). В случае усугубления симптомов миастении аторвастатин следует отменить. Имеются данные о рецидивах миастении при введении/ повторном введении того же или другого статина.

Перед началом лечения

Аторвастатин следует использовать с осторожностью у пациентов с предрасположенностью к развитию рабдомиолиза. Перед началом терапии статинами следует определять концентрацию КФК в крови у пациентов, которые имеют следующие факторы риска или заболевания:

- нарушения функции почек;

- гипотиреоз;

- наследственные мышечные заболевания в анамнезе, в том числе в семейном анамнезе;

- токсическое действие на мышечную ткань, связанное с применением других статинов или фибратов, в анамнезе;

- заболевания печени и/или употребление алкоголя в чрезмерных количествах в анамнезе;

- возраст старше 70 лет (при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию рабдомиолиза);

- состояния, при которых концентрация лекарственного средства в плазме крови может повышаться, например, в случаях лекарственных взаимодействий и при применении у отдельных групп пациентов, включая субпопуляции со специфическим генотипом.

У вышеуказанных пациентов необходимо тщательно оценивать соотношение польза/риск; также рекомендуется обеспечить тщательный клинический мониторинг таких пациентов. В случаях, когда концентрация КФК в крови в значительной степени повышена (превышает ВГНЗ более чем в 5 раз), не следует начинать терапию аторвастатином.

Измерение концентрации КФК в крови.

Не следует измерять концентрацию КФК в крови после интенсивной физической нагрузки или при наличии возможной альтернативной причины, которая может обуславливать повышение уровня КФК в крови, поскольку это может затруднять интерпретацию результатов исследований. В случаях, когда перед началом лечения концентрация КФК в крови в значительной степени повышена (превышает ВГНЗ более чем в 5 раз), необходимо через 5–7 дней провести повторное контрольное исследование.

*Во время лечения.*

- Пациенты должны быть проинформированы, что им необходимо незамедлительно сообщать врачу о боли в мышцах, мышечных спазмах или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры тела.

- У таких пациентов следует измерять концентрацию КФК в крови. Лечение аторвастатином необходимо прекратить в случаях, когда концентрация КФК в крови в значительной степени повышена (превышает ВГНЗ более чем в 5 раз).

- Лечение аторвастатином необходимо прекратить в случаях, когда мышечные симптомы носят тяжелый характер и вызывают ежедневный дискомфорт, в том числе, когда концентрация КФК в крови превышает ВГНЗ в 5 раз и менее.

- После исчезновения вышеуказанных симптомов и снижения уровня КФК в крови до нормальных значений, следует рассмотреть вопрос о продолжении терапии аторвастатином или альтернативным статином в минимальных дозах, при этом необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами.

- Необходимо прекратить использование аторвастатина, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КФК в крови (превышает ВГНЗ более чем в 10 раз) или был диагностирован рабдомиолиз или существуют подозрения на его развитие.

*Комбинированная терапия с другими лекарственными средствами.*

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме крови, таких как сильные ингибиторы CYP3A4 или белков-переносчиков (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Риск развития миопатии также может повышаться при одновременном применении аторвастатина с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, противовирусными препаратами, используемыми для лечения гепатита С (например, боцепревир, телапревир, элбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), эритромицином, ниацином, эзетимибом. В случаях, когда существует такая возможность, следует использовать альтернативные лекарственные средства, которые не вступают во взаимодействие с аторвастатином.

В случаях, когда возникает необходимость использовать аторвастатин с указанными выше лекарственными средствами, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск. В ситуациях, когда пациенты одновременно получают терапию лекарственными средствами, повышающими концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется использовать аторвастатин в более низкой суточной дозе. В случаях одновременного применения с сильными ингибиторами CYP3A4 следует рассматривать вопрос об использовании аторвастатина в более низкой начальной дозе, а также проводить клинический мониторинг пациентов (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Аторвастатин не следует использовать одновременно с системными препаратами, содержащими фузидиевую кислоту, или в течение 7 дней после прекращения их применения. В случаях, когда возникает необходимость в применении системных препаратов, содержащих фузидиевую кислоту, на весь период их использования лечение статинами следует прекратить. У пациентов, получавших терапию статинами в комбинации с фузидиевой кислотой, регистрировались случаи рабдомиолиза (в том числе, с летальным исходом) (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»). Пациенты должны быть проинформированы, что им необходимо незамедлительно сообщать врачу о таких симптомах, как мышечная слабость, боль в мышцах или их повышенная чувствительность.

Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после последнего приема препарата, содержащего фузидиевую кислоту. В исключительных случаях, когда возникает необходимость в проведении длительной терапии системными препаратами, содержащими фузидиевую кислоту, например, при тяжелых инфекциях, вопрос о совместном использовании аторвастатина следует рассматривать в индивидуальном порядке; при применении подобных комбинаций пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

*Дети и подростки.*

Согласно данным трехлетнего исследования аторвастатин не оказывал клинически значимого влияния на физическое и половое развитие с учетом результатов оценки показателей по шкале Таннера и показателей роста и массы тела (см. раздел «Описание нежелательных реакций»).

*Интерстициальная болезнь легких.*

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного периода времени, сообщалось о единичных случаях возникновения интерстициальной болезни легких (см. раздел «Описание нежелательных реакций»), признаки которой могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (утомляемость, снижение массы и повышение температуры тела). В случаях, когда возникает подозрение, что у пациента развивается интерстициальная болезнь легких, терапию статинами следует прекратить.

*Сахарный диабет.*

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что при применении статинов уровень глюкозы в крови повышается (класс-эффект). У некоторых пациентов, у которых существует высокий риск развития сахарного диабета, концентрация глюкозы в крови может достигать такого уровня, при котором возникает необходимость проводить стандартное лечение сахарного диабета. Тем не менее, риск возникновения гипергликемии не превышает преимущества использования статинов в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и не является причиной для прекращения терапии статинами. Необходимо проводить клинический и лабораторный мониторинг пациентов из группы риска (уровень глюкозы в крови натощак составляет 5,6–6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) составляет более 30 кг/м2, повышение уровней ТГ в крови, артериальная гипертензия) в соответствии с утвержденными рекомендациями.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Влияние лекарственных средств на аторвастатин.

В метаболизме аторвастатина участвует изофермент системы цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4); аторвастатин является субстратом белков-переносчиков органических анионов типов 1B1 и 1B3 (OATP1B1 и OATP1B3 соответственно). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Установлено также, что аторвастатин является субстратом для эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), которые могут ограничивать всасывание лекарственного средства в кишечнике и выведение с желчью. При совместном применении с препаратами, которые являются ингибиторами CYP3A4 или белков-переносчиков, концентрация аторвастатина в плазме крови может повышаться, риск развития миопатии при этом увеличивается. Риск развития миопатии также может увеличиваться при одновременном применении аторвастатина с другими лекарственными средствами, которые могут способствовать развитию миопатии, такими как фибраты и эзетимиб (см. разделы «Необходимые меры предосторожности при применении» и «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

*Ингибиторы CYP3A4.*

При комбинированном применении с сильными ингибиторами CYP3A4 отмечается значительное увеличение концентрации аторвастатина в крови (см. Таблица 1 и ниже).

В случаях, когда существует такая возможность, следует избегать совместного применения аторвастатина с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавиридин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, некоторые противовирусные препараты для лечения гепатита С (например, элбасвир/гразопревир) и некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). В случаях, когда возникает необходимость комбинированной терапии с указанными выше лекарственными средствами, следует рассматривать вопрос об использовании аторвастатина в более низких начальной и максимальной дозах, при этом рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг пациентов (см. Таблица 1).

При одновременном использовании с умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) концентрация аторвастатина в плазме крови может увеличиваться (см. Таблица 1). При совместном применении эритромицина со статинами риск развития миопатии повышался. Исследования взаимодействий амиодарона или верапамила с аторвастатином не проводились. Амиодарон и верапамил являются ингибиторами CYP3A4, поэтому при их одновременном применении с аторвастатином системное воздействие последнего может повышаться. Поэтому при комбинированной терапии с умеренными ингибиторами CYP3A4 следует рассматривать вопрос об использовании аторвастатина в более низкой максимальной дозе, при этом рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг пациентов. Надлежащий клинический мониторинг пациентов рекомендуется проводить после начала лечения ингибиторами CYP3A4 или коррекции их дозы.

*Индукторы CYP3A4.*

При совместном применении с индукторами изофермента системы цитохрома P450 3A4 (например, эфавиренз, рифампин, препараты, содержащие зверобой) концентрация аторвастатина в плазме крови может в различной степени снижаться. Рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампина вследствие двойного механизма взаимодействия (рифампин является индуктором изофермента системы цитохрома P450 3A4 и ингибитором белка-переносчика OATP1B1, который локализуется в печени), поскольку при отсроченном применении аторвастатина после приема рифампина отмечалось значительное снижение концентрации аторвастатина в плазме крови. Однако неизвестно, какое влияние рифампин оказывает на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах. В случаях, когда возникает необходимость комбинированного использования, следует тщательно контролировать эффективность терапии.

*Ингибиторы белков-переносчиков.*

При одновременном применении с ингибиторами белков-переносчиков системное воздействие аторвастатина может увеличиваться.

Как циклоспорин, так и летермовир являются ингибиторами белков-переносчиков, участвующих в процессах транспорта аторвастатина, например, OATP1B1/1B3, P-гликопротеин и BCRP, поэтому при совместном использовании с вышеуказанными лекарственными средствами системное воздействие аторвастатина повышается (см. Таблица 1). Неизвестно, какое влияние ингибирование белков-переносчиков оказывает на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах. В случаях, когда возникает необходимость комбинированного использования, рекомендуется снизить дозу аторвастатина и проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении эффективности терапии (см. Таблица 1).

Не рекомендуется использовать аторвастатин у пациентов, получающих комбинированную терапию летермовиром и циклоспорином (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»).

*Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты.*

Нарушения со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз, иногда отмечаются при использовании фибратов. При совместном применении фибратов и аторвастатина риск возникновения подобных нарушений может повышаться. В случаях, когда возникает необходимость комбинированного использования с фибратами, следует использовать аторвастатин в минимальной эффективной дозе, необходимой для достижения терапевтической цели, при этом следует проводить надлежащий мониторинг пациентов (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»)

*Эзетимиб.*

Монотерапия эзетимибом связана с возникновением нарушений со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз, поэтому при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск возникновения подобных нарушений может повышаться. При комбинированном использовании лекарственных средств рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг пациентов.

*Колестипол.*

При совместном применении с колестиполом концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови уменьшалась (соотношение концентраций аторвастатина составило 0,74). Однако гиполипидемическое действие при комбинированном использовании превышало таковое при применении лекарственных средств в отдельности.

*Фузидиевая кислота.*

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, при одновременном применении системных препаратов, содержащих фузидиевую кислоту, со статинами может повышаться. Механизм взаимодействия (фармакодинамическое, фармакокинетическое или комбинированное) лекарственных средств неизвестен. У пациентов, получавших подобные комбинации, отмечались случаи рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом).

В случаях, когда возникает необходимость в применении системных препаратов, содержащих фузидиевую кислоту, на весь период их использования лечение аторвастатином следует прекратить (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»).

*Колхицин.*

Исследования взаимодействий аторвастатина и колхицина не проводились, тем не менее сообщалось о случаях развития миопатии при комбинированном применении лекарственных средств. Аторвастатин совместно с колхицином следует использовать с особой осторожностью.

Влияние аторвастатина на лекарственные средства.

*Дигоксин.*

При одновременном применении с аторвастатином (10 мг) равновесная концентрация дигоксина в плазме крови незначительно повышалась, поэтому пациенты, которые получают комбинированную терапию, должны находиться под надлежащим наблюдением.

*Пероральные контрацептивы.*

При совместном использовании аторвастатина с пероральными контрацептивами концентрации норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови повышались.

*Варфарин.*

В клиническом исследовании у пациентов, получавших длительное лечение варфарином, при одновременном ежедневном применении аторвастатина в дозе 80 мг отмечалось незначительное (около 1,7 сек) уменьшение показателя протромбинового времени в течение первых 4 дней терапии, показатель протромбинового времени возвращался в пределы нормальных значений через 15 дней. Несмотря на то, что о клинически значимых взаимодействиях у пациентов, получавших антикоагулянты из группы кумариновых производных, сообщалось в редких случаях, показатель протромбинового времени необходимо определять до начала применения аторвастатина и достаточно часто на начальном этапе комбинированного лечения, чтобы получить подтверждение того, что значимые изменения показателя протромбинового времени возникают. В ситуациях, когда показатель протромбинового времени достигает стабильных значений, последующий контроль можно проводить через стандартные для пациентов, получающих терапию антикоагулянтами из группы кумариновых производных, интервалы. При изменении дозы аторвастатина или прекращении его применения вышеописанную процедуру следует повторить. У пациентов, которые не получали терапии антикоагулянтами, на фоне применения аторвастатина случаи кровотечения или изменения протромбинового времени не отмечались.

Дети и подростки.

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых, степень взаимодействия аторвастатина с лекарственными средствами у детей неизвестна. Вышеуказанные взаимодействия у взрослых и предупреждения из раздела «Необходимые меры предосторожности при применении» также должны учитываться при применении препарата у детей.

Лекарственные взаимодействия.

Таблица 1.Влияние совместно используемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина (оценка значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC)).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Режим дозирования**  **совместно используемого**  **лекарственного средства** | **Аторвастатин** | | |
| **Доза (мг)** | **Соотношение**  **AUC\*** | **Клинические рекомендации#** |
| Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. | 10 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. | 8,3 | Одновременное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). |
| Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 8 дней (с 14-го по 21-й). | 40 мг в 1-й день, 10 мг в 20-й день. | 9,4 | В случаях, когда возникает необходимость в одновременном применении, доза аторвастатина не должна превышать 10 мг в сутки. Рекомендуется проводить клинический мониторинг пациентов. |
| Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней. | 20 мг (однократная доза). | 7,9 |
| Циклоспорин 5,2 мг/кг в сутки (неизменная доза) | 10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней. | 8,7 |
| Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней. | 20 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней. | 5,9 | В случаях, когда возникает необходимость в одновременном применении, рекомендуется использовать аторвастатин в минимальной поддерживающей дозе. При использовании аторвастатина в дозах более 20 мг рекомендуется проводить клинический мониторинг пациентов. |
| Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней. | 80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней. | 4,5 |
| Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир (300 мг 2 раза в сутки, с 5-го по 7-ой день, повышение дозы до 400 мг 2 раза в сутки на 8-ой день), с 4-го по 18-й день, через 30 минут после приема аторвастатина. | 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней. | 3,9 | В случаях, когда возникает необходимость в одновременном применении с аторвастатином, рекомендуются более низкие поддерживающие дозы аторвастатина. При использовании аторвастатина в дозах более 40 мг рекомендуется проводить клинический мониторинг пациентов. |
| Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней. | 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней. | 3,4 |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня. | 40 мг (однократная доза). | 3,3 |
| Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней. | 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней. | 2,5 |
| Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней. | 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней. | 2,3 |
| Эльбасвир 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, 13 дней. | 10 мг (однократная доза). | 1,95 | При совместном применении с препаратами, содержащими эльбасвир или гразопревир, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки. |
| Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, 10 дней. | 20 мг (однократная доза) | 3,29 | При совместном применении с препаратами, содержащими летермовир, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки. |
| Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней. | 10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней. | 1,74 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| Грейпфрутовый сок 240 мл 1 раз в сутки&. | 40 мг (однократная доза). | 1,37 | Не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок в значительных количествах и одновременно использовать аторвастатин. |
| Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней. | 40 мг (однократная доза). | 1,51 | После начала комбинированной терапии или коррекции дозы дилтиазема рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг пациентов. |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней | 10 мг (однократная доза). | 1,33 | Рекомендуется использовать аторвастатин в более низкой максимальной дозе, а также проводить клинический мониторинг пациентов. |
| Амлодипин 10 мг (однократная доза). | 80 мг (однократная доза). | 1,18 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели. | 10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. | 1,00 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 24 недели. | 40 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель. | 0,74^ | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| Суспензия антацидов магния гидроксида и алюминия гидроксида 30 мл 4 раза в сутки, 17 дней. | 10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней. | 0,66 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней. | 10 мг в течение 3 дней. | 0,59 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (одновременный прием). | 40 мг (однократная доза). | 1,12 | В случаях, когда возникает необходимость в одновременном применении, рекомендуется проводить клинический мониторинг пациентов. |
| Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (раздельный прием). | 40 мг (однократная доза). | 0,20 |
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней. | 40 мг (однократная доза). | 1,35 | Рекомендуется использовать аторвастатин в более низкой начальной дозе и проводить клинический мониторинг пациентов. |
| Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней. | 40 мг (однократная доза). | 1,03 | Рекомендуется использовать аторвастатин в более низкой начальной дозе и проводить клинический мониторинг пациентов. |
| Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней. | 40 мг (однократная доза). | 2,3 | Рекомендуется использовать аторвастатин в более низкой начальной дозе и проводить клинический мониторинг пациентов. Доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки при совместном применении с боцепревиром. |

\*Данные представлены как соотношение между значениями AUC для аторвастатина при его совместном использовании с лекарственными средствами и при монотерапии.

#Информацию о клинической значимости см. в разделах «Необходимые меры предосторожности при применении» и «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами».

&Грейпфрутовый сок содержит один или несколько компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и могут увеличить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, в метаболизме которых участвует CYP3A4. При употреблении стакана грейпфрутового сока (240 мл) значение AUC для активного орто-гидроксиметаболита аторвастатина снижалось на 20,4%. При употреблении грейпфрутового сока в значительных количествах (более 1,2 л в сутки в течение 5 дней) значение AUC для аторвастатина повышалось в 2,5 раза, а значение AUC для активных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин и его метаболиты) повышалось в 1,3 раза.

^Показатель рассчитан на основании данных, полученных при однократном измерении через 8–16 часов после приема лекарственного средства.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику совместно используемых лекарственных средств.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Режим дозирования**  **аторвастатина** | **Совместно используемое лекарственное средство** | | |
| **Доза (мг)** | **Соотношение**  **AUC\*** | **Клинические**  **рекомендации** |
| 80 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. | Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней. | 1,15 | Следует проводить надлежащий клинический мониторинг пациентов. |
| 40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней. | Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца:   * Норэтистерон 1 мг * Этинилэстрадиол 35 мкг | 1,28  1,19 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| 80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней. | Феназон# 600 мг (однократная доза). | 1,03 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| 10 мг (однократная доза). | Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. | 1,08 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней. | Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней | 0,73 | Специальные рекомендации отсутствуют. |
| 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней. | Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней. | 0,99 | Специальные рекомендации отсутствуют. |

\*Данные представлены как соотношение между значениями AUC при совместном использовании лекарственных средств с аторвастатином и при монотерапии.

#При одновременном многократном применении аторвастатин не оказывает или оказывает незначительное влияние на клиренс феназона.

***Специальные предупреждения***

*Вспомогательные вещества*

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями, которые характеризуются непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы, не следует принимать данный препарат.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободно от натрия.

*Беременность и период лактации*

*Женщины детородного возраста.*

Женщинам детородного возраста, получающим терапию аторвастатином, необходимо использовать надежные методы контрацепции (см. раздел «Противопоказания»).

*Беременность.*

Использование аторвастатина у женщин в период беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Безопасность применения аторвастатина у женщин в период беременности не установлена. Контролируемые клинические исследования применения аторвастатина у женщин в период беременности не проводились. Имеются редкие сообщения о возникновении врожденных пороков развития после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы во внутриутробном периоде. Данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют о репродуктивной токсичности.

Применение аторвастатина у женщины в период беременности может сопровождаться снижением у плода уровня мевалоната, который является предшественником холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, прекращение терапии гиполипидемическими средствами в период беременности оказывает незначительное влияние на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

В связи с этим, аторвастатин не следует использовать у беременных женщин, женщин, планирующих беременность или предполагающих наличие беременности. Следует прекратить терапию аторвастатином у женщин в период беременности или до тех пор, пока не будет установлено отсутствие беременности (см. раздел «Противопоказания»).

*Лактация.*

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты с грудным молоком. В исследовании у крыс было установлено, что концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в грудном молоке сравнимы с таковыми в плазме крови. В связи с риском развития тяжелых нежелательных реакций женщинам, которые получают терапию аторвастатином, не следует кормить детей грудью (см. раздел «Противопоказания»). Использование препарата у женщин в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*Фертильность.*

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность у особей мужского и женского пола.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Аторвастатин оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

**Рекомендации по применению**

Режим дозирования.

До начала лечения аторвастатином пациент должен быть переведен на стандартную диету с низким содержанием холестерина, которую необходимо соблюдать в течение курса терапии.

Дозу аторвастатина необходимо подбирать индивидуально с учетом исходного уровня ХС-ЛПНП в крови, цели терапии и ответа пациента на лечение.

Начальная доза, как правило, составляет 10 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы следует проводить с интервалом 4 недели или более. Максимальная доза составляет 80 мг 1 раз в сутки.

*Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия.*

У большинства пациентов удовлетворительный ответ отмечается при применении аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Терапевтический эффект может проявляться в течение 2 недель; максимальный терапевтический эффект, как правило, развивается через 4 недели. Достигнутый эффект сохраняется при проведении длительной терапии.

*Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.*

Начальная доза аторвастатина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Дозу препарата необходимо корректировать в индивидуальном порядке с интервалом 4 недели до 40 мг в сутки. Впоследствии дозу лекарственного средства можно увеличить до максимальной суточной дозы 80 мг или проводить комбинированное лечение аторвастатином в дозе 40 мг 1 раз в сутки и секвестрантами желчных кислот.

*Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.*

В настоящее время имеются ограниченные данные.

Доза аторвастатина у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. У таких пациентов аторвастатин следует применять в качестве дополнения к другим методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например, аферез ЛПНП), или в случаях, когда отсутствует возможность использовать такие методы.

*Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.*

В клинических исследованиях для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний аторвастатин использовали в дозе 10 мг в сутки. Для достижения уровня ХС-ЛПНП в крови, соответствующего имеющимся в настоящее время рекомендациям, может возникать необходимость использовать лекарственное средство в более высоких дозах.

Особые группы пациентов.

*Пациенты с нарушением функции почек.*

Коррекция дозы не требуется (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»)

*Пациенты с нарушением функции печени.*

У пациентов с нарушениями функции печени аторвастатин следует использовать с осторожностью (см. разделы «Необходимые меры предосторожности при применении»). Применение аторвастатина противопоказано у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел «Противопоказания»).

*Комбинированная терапия с другими лекарственными средствами.*

У пациентов, которые получают терапию комбинацией элбасвир/гразопревир для лечения гепатита С или летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. разделы

«Необходимые меры предосторожности при применении» и «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Не рекомендуется использовать аторвастатин у пациентов, получающих комбинированную терапию летермовиром и циклоспорином (см. разделы «Необходимые меры предосторожности при применении» и «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

*Пациенты пожилого возраста.*

При применении в рекомендованных дозах эффективность и переносимость аторвастатина у пациентов в возрасте старше 70 лет сравнимы с таковыми у пациентов в общей популяции.

*Педиатрическая популяция.*

*Гиперхолестеринемия.*

Лечение аторвастатином должен проводить врач, имеющий опыт терапии гиперлипидемии у детей. Для оценки эффективности лечения необходимо проводить регулярный мониторинг пациентов.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10 лет и старше рекомендованная начальная доза аторвастатина составляет 10 мг в сутки. Доза аторвастатина может быть увеличена до 80 мг в сутки с учетом ответа на терапию и переносимости лекарственного средства.

Дозу аторвастатина необходимо подбирать индивидуально с учетом цели терапии, коррекцию дозы следует проводить с интервалом 4 недели и более. На основании данных клинических исследований у взрослых и ограниченных данных клинических исследований у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (см. раздел «Описание нежелательных реакций») дозу лекарственного средства можно повышать до 80 мг в сутки.

Имеются ограниченные данные о безопасности и эффективности применения препарата у детей в возрасте 6–10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Аторвастатин не предназначен для применения у детей в возрасте младше 10 лет; какие-либо рекомендации по дозированию лекарственного средства отсутствуют.

У данной категории пациентов может быть целесообразным использование других лекарственных форм/режимов дозирования лекарственного средства.

Способ применения.

Таблетки принимают внутрь. Суточную дозу аторвастатина следует принимать за один прием в любое время суток независимо от приема пищи.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы:* специфического лечения нет; проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

*Лечение:* необходимо провести анализ функций печени и измерять уровень сывороточной КК. Поскольку аторвастатин связывается с белками плазмы крови, гемодиализ малоэффективен.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

*Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат****.***

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Параметры частоты нежелательных реакций определяются следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

*Часто*

* назофарингит
* аллергические реакции
* гипергликемия
* головная боль
* фаринголарингеальная боль, носовое кровотечение
* запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея
* миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отеки суставов, боль в спине
* нарушение функциональных показателей печени, повышение уровня креатинкиназы в крови;

*Нечасто*

* гипогликемия
* повышение массы тела
* анорексия
* ночные кошмары
* бессонница
* головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия
* нарушение четкости зрения
* шум в ушах
* рвота, боль в верхней и нижней частях живота, отрыжка, панкреатит
* гепатит
* крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция
* боль в шее, мышечная усталость
* слабость, астения, боль в грудной клетке, периферические отеки, усталость, повышение температуры тела
* положительный результат исследования при определении лейкоцитов в моче

*Редко*

* тромбоцитопения
* периферическая нейропатия
* нарушения зрения
* холестаз
* ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
* миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышц, тендинопатия, иногда сопровождающаяся разрывом сухожилия

*Очень редко*

* анафилаксия
* потеря слуха
* печеночная недостаточность
* волчаночноподобный синдром
* гинекомастия.

*Частота неизвестна*

* миастения гравис
* глазная форма миастении
* иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ) (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»)

Дети и подростки.

Профиль безопасности и переносимости аторвастатина у детей и подростков был сравним с таковым у взрослых пациентов.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - аторвастатин кальция 10.85 мг, 21.70 мг, 43.40 мг или 86.80 мг (эквивалентно аторвастатину 10.00 мг, 20.00 мг, 40.00 мг или 80.00 мг);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кальция карбонат, повидон (К 30), натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

*оболочка:* Опадрай 03F84827 розовый\*;

\**состав оболочки*Опадрай 03F84827 розового: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид красный (Е 172).

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета, с маркировкой «10» на одной стороне (для дозировки 10 мг).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета, с маркировкой «20» на одной стороне (для дозировки 20 мг).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, гладкие с обеих сторон, покрытые оболочкой, розового цвета (для дозировки 40 мг).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, гладкие с обеих сторон, покрытые оболочкой, розового цвета (для дозировки 80 мг).

**Форма выпуска и упаковка**

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматуры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной.

По 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 оС, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ООО «КУСУМ ФАРМ», 40020, Украина, Сумская область, г. Сумы,

ул. Скрябина, 54

Тел: +38 (0542) 774610

факс: +38 (0542) 774611

Адрес электронной почты: [info@kusum.ua](mailto:info@kusum.ua)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ООО «ГЛЕДФАРМ ЛТД»

Украина, 02092, г. Киев, улица Алма-Атинская, 58

Тел: +38 (044) 4958288

Факс: +38 (044) 4958287

Адрес электронной почты: [info@kusum.ua](mailto:info@kusum.ua)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)  по качеству лекарственных  средств  от потребителей и  ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Дәрі-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, ул. Хаджи Мукана 22/5,

БЦ «Хан-Тенгри», Казахстан

Тел/факс: 8(727) 295-26-50

Адрес электронной почты: [phv@kusum.kz](mailto:phv@kusum.kz)