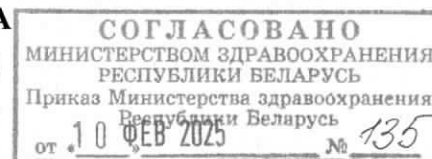


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тулип® НЕО, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;
Тулип® НЕО, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Тулип НЕО, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 10 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата).

Тулип НЕО, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Тулип НЕО, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 25,9 мг лактозы (в виде лактозы моногидрата).

Тулип НЕО, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 51,8 мг лактозы (в виде лактозы моногидрата).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание:

Тулип НЕО, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с гравировкой «A10» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Тулип НЕО, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с гравировкой «A20» на одной стороне и с линией разлома на другой стороне. Таблетку можно разделить на равные половины.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Гиперхолестеринемия

Тулип НЕО применяется для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией (включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию) или комбинированной гиперлипидемией (типа IIa и IIb по классификации Фредриксона) в дополнение к диете в случае неудовлетворительного ответа на диетотерапию и другое немедикаментозное лечение.

Тулип НЕО также применяется для снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП у взрослых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в дополнение к другим средствам, снижающим содержание липидов (напр., ЛПНП-аферез), или в случае, когда использование других средств невозможно.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Тулип НЕО применяется для профилактики сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов с высоким риском наступления первого сердечно-сосудистого события (см. раздел 5.1) в качестве дополнения для коррекции других факторов риска.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

До начала и на протяжении всего периода лечения следует придерживаться стандартной гипохолестериновой диеты.

Доза подбирается индивидуально в соответствии с исходными уровнями холестерина ЛПНП, целями лечения и реакцией на применение препарата.

Обычная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Дозу необходимо корректировать с интервалом в четыре недели и более. Максимальная суточная доза – 80 мг один раз в сутки.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия.

У большинства пациентов эффект наступает при применении дозы 10 мг один раз в сутки. Терапевтическая эффективность проявляется в течение двух недель и обычно достигает максимума через четыре недели. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Начальная доза – 10 мг в сутки. Дозу подбирают индивидуально и при необходимости корректируют каждые четыре недели вплоть до достижения суточной дозы 40 мг, после чего дозу можно повысить до максимальной (80 мг в сутки), либо комбинировать 40 мг аторвастатина (один раз в сутки) с секвестрантом желчных кислот.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Доступны только ограниченные данные (см. раздел 5.1).

Суточная доза для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией варьирует в пределах 10-80 мг (см. раздел 5.1). Аторвастатин применяется в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (напр., ЛПНП-аферез) или при невозможности использования других средств.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследованиях по первичной профилактике доза составляла 10 мг в сутки. Для достижения целевых уровней холестерина ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям, могут потребоваться более высокие дозы.

Почечная недостаточность.

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность.

Тулип НЕО следует использовать с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.4 и 5.2). Тулип НЕО противопоказан пациентам с активным заболеванием печени (см. раздел 4.3).

Совместный прием с другими препаратами.

У пациентов с гепатитом С, принимающих комбинацию противовирусных препаратов элбасвир/гразопревир, или у пациентов, принимающих препарат летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции, одновременно с аторвастатином, доза аторвастатина должна быть не более 20 мг в сутки.

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

Лица пожилого возраста.

При приеме в рекомендованных дозах безопасность и эффективность у пациентов старше 70 лет не отличаются от таковых в общей популяции.

Дети и подростки.

Гиперхолестеринемия

Лечение должно проводиться врачом с опытом лечения гиперлипидемии у детей и под регулярным наблюдением.

Рекомендуемая начальная доза аторвастатина для пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10 лет и старше составляет 10 мг в сутки. Дозу можно увеличивать до 80 мг в сутки с учетом индивидуальной реакции на лечение и переносимости. Дозы должны быть подобраны индивидуально в соответствии с целью терапии. Коррекцию дозы следует делать с интервалами в 4 недели или больше. Возможность титрования дозы до 80 мг ежедневно подтверждается данными исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, и ограниченными клиническими данными исследований, проведенных с участием детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9915 - 2024

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

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

Способ применения

Лекарственный препарат Тулип НЕО предназначен для приема внутрь. Препарат принимают один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания.

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое необъяснимое повышение сывороточных трансаминаз, в три и более раз превышающее верхнюю границу нормы;
- лечение гепатита С комбинацией противовирусных препаратов глекапревир/пибрентасвир;
- беременность и кормление грудью. Также препарат противопоказан женщинам детородного возраста, не пользующимся средствами контрацепции (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Печеночная недостаточность

Функцию печени следует проверить до начала лечения и регулярно контролировать во время лечения, а также при появлении любых клинических признаков поражения печени. Пациенты, у которых отмечается повышение уровня трансаминаз, должны находиться под наблюдением до нормализации уровня ферментов. При устойчивом трехкратном и более превышении значений верхней границы нормы (ВГН) трансаминаз рекомендуется снизить дозу препарата Тулип НЕО или отменить его (см. раздел 4.8).

Пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или с заболеваниями печени в анамнезе, Тулип НЕО назначают с осторожностью.

Профилактика инсульта интенсивным снижением уровней холестерина

По данным вторичного анализа подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, более высокая частота геморрагического инсульта отмечалась при начальной дозе аторвастатина 80 мг по сравнению с плацебо. Риск его возникновения был особенно высок у пациентов, перенесших до включения в исследование геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт. До начала лечения требуется тщательно взвесить потенциальный риск развития геморрагического инсульта у данного контингента пациентов, поскольку соотношение риск/польза при применении аторвастатина в дозе 80 мг у них точно не установлено (см. раздел 5.1).

Влияние на скелетную мускулатуру

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, аторвастатин в редких случаях может поражать скелетные мышцы, вызывая миалгию, миозит и миопатию, которые при прогрессировании до рабдомиолиза становятся жизнеугрожающим состоянием с выраженным (более чем в 10 раз относительно ВГН) повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК), миоглобинемией и миоглобинурией, что чревато развитием почечной недостаточности.

Имеются очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на отмену лечения

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

статиными, положительным тестом на антитела к HMG-CoA-редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов.

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 препарата Тулип НЕО следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива миастении при повторном применении того же или другого статина.

Перед началом лечения

При назначении аторвастатина пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу следует соблюдать осторожность. Следует определить уровень КФК до начала лечения в следующих случаях:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышц у пациента или его родственников;
- предшествующее токсическое поражение мышц в связи с применением статина или фибрата;
- предшествующее заболевание печени и/или злоупотребление алкоголем;
- у пациентов старше 70 лет необходимость определения уровня КФК определяется наличием других факторов предрасположенности к рабдомиолизу;
- при ожидаемом повышении уровней препарата в плазме, в частности, вследствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5), а также в особых группах пациентов, в том числе с генетической предрасположенностью (см. раздел 5.2).

В таких случаях необходимо сопоставить потенциальную пользу лечения и степень риска и осуществлять клиническое наблюдение за пациентами.

Не следует начинать лечение, если исходные уровни КФК существенно повышены (>5 раз по сравнению с ВГН).

Определение уровня КФК

Не следует измерять уровень КФК после тяжелой физической нагрузки или при наличии любых факторов, приводящих к повышению уровня фермента, так как это осложнит интерпретацию результатов анализа. Если исходный уровень КФК существенно повышен (>5 раз относительно ВГН), для подтверждения результатов анализ повторяют через 5-7 дней.

Во время лечения

- Пациенты должны немедленно сообщать врачу о боли, судорогах или слабости в мышцах, особенно если это сопровождается недомоганием или повышением температуры.
- Если перечисленные выше симптомы появились во время лечения аторвастатином, необходимо определить уровень КФК. При его существенном повышении (>5 раз относительно ВГН) лечение следует прекратить.
- Если мышечные симптомы тяжелые и причиняют пациенту ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть отмену препарата, даже если уровень КФК ≤ 5 ВГН.
- После исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно возобновить лечение самыми низкими дозами статинов под тщательным наблюдением врача.
- При клинически значимом повышении уровня КФК (>10 раз относительно ВГН), а также при подозрении на рабдомиолиз или его подтверждении лечение аторвастатином прекращают.

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

При совместном применении аторвастатина с рядом лекарственных препаратов, которые могут приводить к повышению его уровня в плазме, таких как сильные ингибиторы цитохрома P450 3A4 или транспортных белков (напр., циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включающие ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и пр.), риск рабдомиолиза возрастает. При совместном применении гемфиброзила и других фибратов, противовирусных препаратов для

лечения гепатита С (напр., боцепревир, телапревир, элбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), эритромицина, ниацина или эзетимиба также может возрастать риск развития миопатии. Вместо них, по возможности, следует рассмотреть назначение других лекарственных препаратов, не вступающих во взаимодействие с аторвастатином.

При необходимости совместного применения вышеупомянутых лекарственных препаратов с аторвастатином следует тщательно взвесить пользу и риск подобной терапии. В случаях применения лекарственных препаратов, повышающих концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется снижение максимальной дозы последнего. Кроме того, при применении сильных ингибиторов цитохрома P450 3A4 следует рассмотреть назначение более низкой начальной дозы аторвастатина и проводить соответствующее наблюдение за пациентами (см. раздел 4.5).

Не следует применять аторвастатин одновременно с фузидовой кислотой или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. Если использование системной фузидовой кислоты считается необходимым, статины следует отменить на время лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая некоторые смертельные исходы) у пациентов, получавших комбинации фузидовой кислоты и статинов (см. раздел 4.5). Следует немедленно обратиться к врачу при возникновении каких-либо симптомов мышечной слабости, боли или болезненной чувствительности.

Терапию статином можно возобновить через 7 дней после последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное лечение системной фузидовой кислотой, например, при тяжелых инфекциях, необходимость совместного применения препарата Тулип НЕО и фузидовой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Дети

Клинически значимого влияния на рост и половое созревание не наблюдалось в трехлетнем исследовании, основанном на оценке общего созревания и развития, оценке стадии Таннера и измерении роста и массы тела (см. раздел 4.8).

Интерстициальное поражение легких

При применении некоторых статинов сообщалось об исключительных случаях развития интерстициального поражения легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.8). Проявления могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, потеря веса и лихорадка). Если есть подозрение, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Сахарный диабет

Статины, как класс, способны повышать глюкозу крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать гипергликемию, требующую проведения стандартных мероприятий по лечению диабета. В то же время снижение статинами риска сердечно-сосудистых осложнений превалирует над риском диабета, поэтому прекращение терапии статинами не требуется. Пациенты с риском развития диабета (глюкоза натощак 5,6–6,9 ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышенные показатели триглицеридов, артериальная гипертензия) нуждаются в клиническом наблюдении и проведении биохимических анализов.

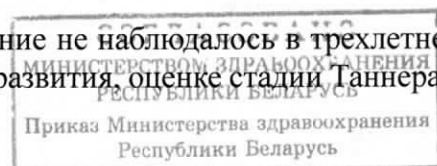
Вспомогательные вещества

Тулип НЕО содержит лактозу. Препарат не следует применять пациентам с такими редкими видами наследственной патологии, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

Препарат Тулип НЕО содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой таблетке, покрытой пленочной оболочкой, то есть является практически не содержащим 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 транспортных белков, в частности печеночных транспортеров органических анионов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратом печеночного транспортера органических анионов OATP1B1. Также установлено, что аторвастатин является субстратом эффлюксного транспортера Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать абсорбцию аторвастатина в кишечнике и его экскрецию с желчью (см. раздел 5.2). Совместное применение аторвастатина и ингибиторов CYP3A4 или транспортных белков может привести к увеличению плазменной концентрации аторвастатина и повысить риск возникновения миопатии, что также может наблюдаться при совместном его применении с другими препаратами, приводящими к развитию миопатии, такими как фибраты и эзетимиб (см. разделы 4.3 и 4.4).

Ингибиторы CYP3A4

Было показано, что совместный прием сильных ингибиторов CYP3A4 приводит к заметному повышению концентрации аторвастатина (см. Таблицу 1 и конкретную информацию ниже). По возможности следует избегать одновременного приема с аторвастатином сильных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола, некоторых противовирусных препаратов, используемых для лечения гепатита С (например, элбасвир/гразопревир), и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). В тех случаях, когда одновременного применения указанных лекарственных средств с аторвастатином избежать нельзя, следует рассмотреть возможность более низких начальной и максимальной доз аторвастатина, а также рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациента (см. Таблицу 1).

Умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме (см. Таблицу 1). Повышенный риск развития миопатии наблюдался при применении эритромицина в комбинации со статинами. Исследования взаимодействия, оценивающие влияние амиодарона или верапамила на аторвастатин, не проводились. Известно, что как амиодарон, так и верапамил ингибируют активность CYP3A4, и их совместное применение с аторвастатином может привести к усилению воздействия аторвастатина. Таким образом, следует рассмотреть более низкую максимальную дозу аторвастатина и рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4. Соответствующий клинический мониторинг рекомендуется в начале лечения или после коррекции дозы ингибитора.

Одновременное применение аторвастатина с индукторами цитохрома P450 3A (например, эфавиренц, рифампицин, зверобой) может привести к вариабельному снижению концентрации аторвастатина в плазме. Из-за двойного механизма взаимодействия рифампицина (индукция цитохрома P450 3A и ингибирование транспортера поглощения гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное совместное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после применения рифампицина вызывал значительное снижение концентрации аторвастатина в плазме. Однако, влияние рифампицина на концентрации аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и поэтому, если совместное применение неизбежно, следует тщательно оценивать клиническую эффективность.

Ингибиторы транспортных белков

Ингибиторы транспортных белков могут увеличивать системную экспозицию аторвастатина. Циклоспорин и леретмовир являются ингибиторами транспортеров, участвующих в распределении аторвастатина, т. е. OATP1B1/1B3, Р-gp и BCRP, что приводит к увеличению системной экспозиции аторвастатина (см. Таблицу 1). Влияние ингибирования печеночных переносчиков на системную экспозицию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. Если совместное применение неизбежно, рекомендуется снижение дозы и клинический мониторинг эффективности (см. Таблицу 1).

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9915 - 2024

Применение аторвастатина у пациентов, принимающих леретмовир с циклоспорином, не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Гемфиброзил/фибраты

Монотерапия фибратами иногда связана с нежелательными реакциями со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск данных реакций может повышаться при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если совместного приема избежать нельзя, следует использовать самую низкую дозу аторвастатина для достижения терапевтической цели и вести надлежащее наблюдение за состоянием пациентов (см. раздел 4.4).

Эзетимиб

Монотерапия эзетимибом связана с нежелательными реакциями со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск данных реакций может повышаться при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина.

Рекомендуется соответствующий клинический мониторинг таких пациентов.

Колестипол

Одновременный прием с колестиполом снижает концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов (отношение концентрации аторвастатина: 0,74), однако антигиперлипидемическая эффективность комбинации превышает таковую каждого из препаратов в отдельности.

Фузидовая кислота

При одновременном применении системной фузидовой кислоты со статинами может быть увеличен риск миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия (будь то фармакодинамический или фармакокинетический, или оба) пока неизвестен. Сообщалось о рабдомиолизе (в том числе о некоторых смертельных исходах) у пациентов, получавших эту комбинацию. Если использование системной фузидовой кислоты считается необходимым, аторвастатин следует отменить на время лечения фузидовой кислотой. См. также раздел 4.4.

Колхицин

Несмотря на то, что исследования взаимодействия между аторвастатином и колхицином не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при одновременном применении аторвастатина с колхицином, в связи с чем при назначении аторвастатина в сочетании с колхицином необходимо соблюдать осторожность.

Влияние аторвастатина на одновременно принимаемые лекарственные препараты

Дигоксин

Многочисленный прием дигоксина и 10 мг аторвастатина сопровождался незначительным увеличением равновесной концентрации дигоксина. Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под надлежащим наблюдением.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов повышались уровни норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме.

Варфарин

В клиническом исследовании у пациентов, получавших длительную терапию варфарином, совместное применение аторвастатина в дозе 80 мг в день с варфарином вызывало небольшое снижение протромбинового времени (примерно на 1,7 секунды) в течение первых 4 дней приема, которое нормализовалось в течение 15 дней лечения аторвастатином. Хотя сообщалось лишь об очень редких случаях клинически значимого взаимодействия с антикоагулянтами, у пациентов, принимавших кумариновые антикоагулянты, протромбиновое время следует определять до начала приема аторвастатина и достаточно часто в начале терапии, чтобы убедиться в отсутствии значительных изменений протромбинового времени. После документального подтверждения стабильного протромбинового времени далее его можно контролировать с интервалами, обычно рекомендуемыми для пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или при прекращении его приема, ту же процедуру следует



9915 - 2024

повторить. Терапия аторвастатином не была связана с кровотечением или изменением протромбинового времени у пациентов, не принимавших антикоагулянты.

Дети

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна. Вышеупомянутые взаимодействия у взрослых и меры предосторожности из раздела 4.4 следует учитывать при применении у детей и подростков.

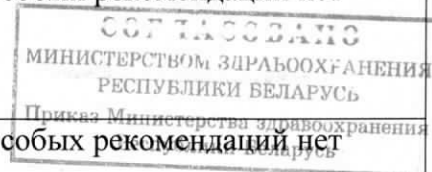
Лекарственные взаимодействия

Таблица 1. Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		Клинические рекомендации [#]
	Доза (мг)	Соотношение AUC ⁺	
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. Рекомендуется проведение клинического мониторинга
Телапревир 750 мг 1 раз/8 ч, 10 дней	20 мг однократно	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	8,7	
Лопинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	20 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	5,9	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 20 мг, показано проведение клинического мониторинга
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут, 9 дней	80 мг 1 раз/сут в течение 8 дней	4,5	
Саквинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир (300 мг 2 раза/сут 5-7 день, с последующим повышением дозы до 400 мг 2 раза/сут на 8 день), на 4-18 день, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,9	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 40 мг, показано проведение клинического мониторинга
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	10 мг 1	2,3	

СЕРТИФИКАТ
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

раза/сут, 14 дней	раз/сут в течение 4 дней		
Нелфинавир 1250 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	1,74	Особых рекомендаций нет
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз/сут*	40 мг однократно	1,37	Не рекомендовано применять аторвастатин одновременно с большим количеством 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	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 10 г, 2 раза/сут, 24 недели	40 мг 1 раз/сут в течение 8 недель	0,74**	Особых рекомендаций нет
Антацидное средство, в форме суспензии, содержащее гидроксиды магния и алюминия, 30 мл 4 раза/сут, 17 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	0,66	Особых рекомендаций нет
Эфавиренз 600 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	Особых рекомендаций нет
Рифампин 600 мг 1 раз/сут, 7 дней (одновременное применение)	40 мг однократно	1,12	Если одновременного применения избежать невозможно, рекомендуется применять аторвастатин и рифампин одновременно и проводить клинический мониторинг состояния пациента
Рифампин 600 мг 1 раз/сут, 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	0,20	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,35	Рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга
Фенофибрат 160 мг 1 раз/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,03	Рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга



Боцепревир 800 мг 3 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	2,3	Рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга. При одновременном применении с аторвастатином суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг
Глекапревир 400 мг 1 раз/сут, / пибрентасвир 120 мг 1 раз/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 7 дней	8,3	Совместное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир противопоказано (см. раздел 4.3)
Элбасвир 50 мг 1 раз/сут, / гразопревир 120 мг 1 раз/сут, 7 дней	10 мг однократно	1,95	При совместном применении с препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг

⁺ Отображает соотношение между комбинацией лекарственных средств с аторвастатином по сравнению с приемом аторвастатина в виде монотерапии.

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

^{*} В состав входит один или несколько компонентов, угнетающих активность CYP3A4, которые могут повышать концентрации в плазме крови лекарственных средств, подвергающихся метаболическим превращениям под влиянием этого фермента.

Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводило к снижению AUC орто-гидроксированного активного метаболита на 20,4%. Употребление значительного количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) приводило к повышению AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных соединений (аторвастатина и его метаболитов), а также ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в 1,3 раза.

^{**} Соотношение основано на одном образце, взятом через 8-16 ч после приема.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых лекарственных средств

Аторвастатин и режим дозирования	Совместно принимаемое лекарственное средство		
	Лекарственное средство / доза (мг)	Соотношение AUC ⁺	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз/сут в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз/сут, 20 дней	1,15	Следует проводить надлежащий мониторинг состояния пациентов, принимающих дигоксин
40 мг 1 раз/сут в течение 22 дней	Пероральное противозачаточное средство, 1 раз/сут, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	1,28 1,19	Особых рекомендаций нет
80 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	* Феназон, 600 мг, однократно	1,03	Особых рекомендаций нет
10 мг однократно	Типранавир 500 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	Фосампренавир 700 мг 2	0,99	Особых рекомендаций

Министерством здравоохранения Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

течение 4 дней	раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней		нет
----------------	--	--	-----

*Отображает соотношение между комбинацией лекарственных средств с аторвастатином по сравнению с приемом аторвастатина в виде монотерапии.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны использовать соответствующие меры контрацепции во время лечения (см. раздел 4.3).

Беременность

Применение препарата Тулип НЕО во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3). Безопасность использования аторвастатина у беременных женщин не установлена. Контролируемые клинические исследования использования аторвастатина у беременных женщин не проводились. Получены единичные сообщения о развитии врожденных аномалий плода вследствие воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в период внутриутробного развития.

Лечение матери аторвастатином может снизить у плода уровень мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращение приема гиполипидемических лекарственных препаратов во время беременности мало влияет на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

По этим причинам Тулип НЕО не следует применять у беременных, женщин, пытающихся забеременеть или подозревающих, что они беременны. Лечение препаратом Тулип НЕО следует приостановить на время беременности или до тех пор, пока не будет установлено, что женщина не беременна (см. раздел 4.3).

Лактация

О выделении аторвастатина в грудное молоко неизвестно. У крыс концентрации аторвастатина и его активного метаболита в плазме были равны таковым в молоке (см. раздел 5.3). В связи с потенциальным риском серьезных нежелательных реакций, женщинам, принимающим Тулип НЕО, следует прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3). Применение аторвастатина в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

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

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

Лекарственный препарат Тулип НЕО оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

В базе данных плацебо-контролируемых клинических испытаний аторвастатина из 16 066 (8755 принимали аторвастатин и 7311 плацебо) пациентов, получавших лечение в течение среднего периода 53 недели, 5,2% пациентов прекратили прием аторвастатина из-за нежелательных реакций по сравнению с 4,0% пациентов, получавших плацебо.

На основании данных клинических исследований и обширного пострегистрационного опыта ниже представлен профиль нежелательных реакций на аторвастатин.

Частота развития нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9915 - 2024

Инфекции и инвазии

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гипергликемия.

Нечасто: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

Психические нарушения

Нечасто: ночные кошмары, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, парестезия, гипестезия, извращение вкуса, амнезия.

Редко: периферическая нейропатия.

Частота миастения.

неизвестна:

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: ухудшение остроты зрения.

Редко: расстройство зрения.

Частота глазная миастения.

неизвестна:

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: шум в ушах.

Очень редко: потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: боль в глотке и гортани, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея.

Нечасто: рвота, боль в верхних и нижних отделах живота, отрыжка, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: гепатит.

Редко: холестаза.

Очень редко: печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция.

Редко: ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, боль в спине.

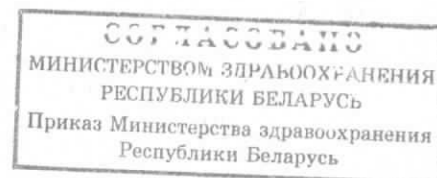
Нечасто: боль в шее, мышечная слабость.

Редко: миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышц, патология сухожилий, иногда осложняющаяся их разрывом.

Очень редко: волчаночный синдром.

Частота иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

неизвестна:



9915 - 2024

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: недомогание, астения, боль в груди, периферический отек, усталость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: нарушения показателей функциональных проб печени, повышение плазменного уровня креатинфосфокиназы.

Нечасто: лейкоцитурия.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, получавших аторвастатин, сообщалось о повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови. Эти изменения обычно были легкими, преходящими и не требовали прерывания лечения. Клинически значимое (более чем в 3 раза превышавшие ВГН) повышение уровня трансаминаз в сыворотке произошло у 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Эти повышения были дозозависимыми и обратимыми у всех пациентов.

У 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение уровня сывороточной креатинкиназы (КК), более чем в 3 раза превышающее ВГН, аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы в клинических испытаниях.

Уровни, в 10 раз превышающие ВГН, регистрировали у 0,4% пациентов, получавших аторвастатин (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции у детей

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

Клиническая база данных включает данные по безопасности 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были в возрасте младше 6 лет, 121 пациент был в возрасте от 6 до 9 лет и 392 пациента были в возрасте от 10 до 17 лет.

Согласно имеющимся данным, частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей схожи с таковыми у взрослых.

При применении некоторых статинов были отмечены следующие побочные реакции:

- половая дисфункция;
- депрессия;
- единичные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном лечении (см. раздел 4.4);
- сахарный диабет (частота развития зависит от наличия факторов риска - глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенные показатели триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9915 - 2024

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: <http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка.

Специфическое лечение при передозировке препаратом Тулип НЕО отсутствует. Лечение передозировки симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее. Необходимо контролировать уровни печеночных ферментов и КФК. Учитывая активное связывание аторвастатина с белками плазмы, ожидается, что использование гемодиализа существенно не повлияет на клиренс препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

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

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 (Хс). В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму и транспортируются в периферические ткани. Из ЛПОНП образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются при взаимодействии с высокоаффинными рецепторами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-рецептор).

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

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

В ходе исследования доза-эффект аторвастатин снижал концентрации общего холестерина (ОХс) (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 уровней ОХс, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В приводит к снижению риска сердечно-сосудистых явлений и смертности.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

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

Атеросклероз

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В ходе исследования REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study - Обратное развитие атеросклероза при интенсивной гиполипидемической терапии) с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), проводимого во время ангиографии, сравнивалась эффективность интенсивного и стандартного режима снижения уровня липидов (аторвастатин в дозе 80 мг/сут и правастатин в дозе 40 мг/сут, соответственно) на выраженность коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС. В данном рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, контролируемом клиническом исследовании ВСУЗИ было выполнено в начале лечения и через 18 месяцев у 502 пациентов. В группе аторвастатина (n=253) прогрессирования атеросклероза выявлено не было.

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

В группе аторвастатина Хс-ЛПНП снизился в среднем на 2,04 ммоль/л $\pm$ 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 значимо снижал средний уровень ОХс на 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средний уровень ТГ на 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средний уровень апопротеина-В на 39,1% (правастатин: -22%, p<0,0001). Аторвастатин повышал средний уровень Хс-ЛПВП на 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). В группе аторвастатина содержание СРВ (С-реактивного белка) снизилось в среднем на 36,4% по сравнению со снижением на 5,2% в группе правастатина (p<0,0001).

Данные результаты были получены при использовании дозировки 80 мг. Таким образом, результаты, полученные в этом исследовании, нельзя экстраполировать на более низкие дозировки.

Профиль безопасности и переносимости препаратов был сопоставим в обеих лечебных группах.

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

Острый коронарный синдром

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

Профиль безопасности аторвастатина в исследовании MIRACL соответствовал таковому, 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, гипохолестеринемическая 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 (%)	Кол-во явлений (аторвастатин в сравнении (vs.) с	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	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 атенолол (ОР 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

Оценку влияния аторвастатина на фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые заболевания также проводили в ходе рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового, плацебо-контролируемого исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study - Объединенное исследование влияния аторвастатина на пациентов с сахарным диабетом) с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 40-75 лет, без наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и уровнем Хс-ЛПНП $< 4,14$ 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 3,9 года. ОИМ = острый инфаркт миокарда; АКШ = аортокоронарное шунтирование; ИМ= инфаркт миокарда; ЧТКА = чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

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

Повторный инсульт

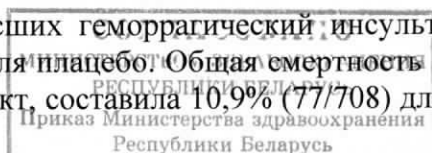
В ходе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - Профилактика инсульта путем интенсивного снижения уровня холестерина) изучалось влияние аторвастатина в дозе 80 мг в сутки и плацебо на инсульт у 4731 пациента, перенесшего инсульт или транзиторную ишемическую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

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

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

- Риск развития геморрагического инсульта был повышен у пациентов, включенных в исследование, которые ранее перенесли геморрагический инсульт (7/45 в группе аторвастатина vs. 2/48 в группе плацебо; 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 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 (ГНСГ) 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 ($\pm$ CO) 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	ОХс (CO)	Хс-ЛПНП (CO)	Хс-ЛПВП (CO.)	ТГ (CO)	Апо-В (CO)#
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)***
----------------	-----	------------	-------------	----------------	-------------	----------------

ОХс — общий холестерин; Хс-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Хс-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

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 постменархальный 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 средствам отказалось от права требования выполнения обязательств в отношении предоставления результатов исследований применения аторвастатина у детей в возрасте от 0 до 6 лет в лечении гетерозиготной гиперхолестеринемии и у детей в возрасте от 0 до 18 лет в лечении гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии, комбинированной (смешанной) гиперхолестеринемии, первичной гиперхолестеринемии и для профилактики сердечно-сосудистых событий (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.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9915 - 2024

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связывание с белками плазмы составляет >98%.

Биотрансформация

Аторвастатин метаболизируется при участии изофермента CYP3A4 с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. Помимо других способов метаболизма, эти продукты подвергаются дальнейшей глюкуронизации. *In vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты проявляют ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА редуктазы, сопоставимую с таковой аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Элиминация

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

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, OATP1B1 и OATP1B3. Метаболиты аторвастатина являются субстратами для OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат Р-гликопротеина (Р-рр) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Дети

В открытом 8-недельном исследовании пациенты детского возраста I стадии полового развития по Таннеру (n=15) и >11 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 10 мг в жевательных таблетках, или 10 и 20 мг в таблетках, покрытых оболочкой, 1 раз в сутки. В популяционной модели фармакокинетики аторвастатина единственной значимой ковариатой была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина после перорального приема у пациентов детского возраста был подобен таковому у взрослых при аллометричном масштабировании данных по массе тела. В диапазоне экспозиции аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось устойчивое снижение уровней Хс-ЛПНП и общего Хс.

Пол

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Полиморфизм SLOC1B1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, осуществляется с помощью транспортера OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом по гену SLC01B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза (см. раздел 4.4). Полиморфизм по гену, кодирующему OATP1B1 (SLC01B1 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 продемонстрировал мутагенного и кластогенного потенциала по совокупности проведенных 4 тестов *in vitro* и 1 *in vivo*. Не была показана канцерогенность аторвастатина для крыс, однако высокие дозы у мышей (в 6-11 раз превышающие AUC_{0-24h} у людей в самой высокой рекомендуемой дозе) вызывали гепатоцеллюлярные аденомы у самцов и гепатоцеллюлярные карциномы у самок.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро таблетки:

микрокристаллическая целлюлоза (PH 102),
кальция карбонат,
лактозы моногидрат,
кроскармеллоза натрия,
гидроксипропилцеллюлоза,
полисорбат 80,
магния стеарат.

Оболочка таблетки:

гипромеллоза (2910),
полиэтиленгликоль 6000,
титана диоксид.

6.2. Несовместимость.

Неприменимо.

6.3. Срок годности.

2 года.

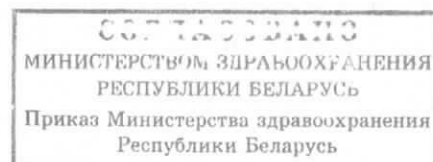
6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ/Ал или ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал, 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной коробке.

10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ/Ал или ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал, 9 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной коробке.



6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Оставшийся неиспользованным лекарственный препарат и отходы упаковки следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения,

Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, Любляна,.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь, 220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.

тел. +375 (17) 370 16 20,

факс +375 (17) 370 16 21,

E-mail: patient.safety.cis@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству).

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): не применимо.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Условия отпуска:

Отпускается по рецепту.

