

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ТОРВАКАРД® 10**  
**(TORVACARD®10)**  
**ТОРВАКАРД® 20**  
**(TORVACARD®20)**  
**ТОРВАКАРД® 40**  
**(TORVACARD®40)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* аторвастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить аторвастатину 10 мг, або 20 мг, або 40 мг (у формі аторвастатину кальцієвої солі);

*допоміжні речовини:* магнію оксид важкий, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6 000, титану діоксид (Е 171), тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

## *Основні фізико-хімічні властивості:*

Торвакард® 10: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, розміром приблизно 9,0х4,5 мм;

Торвакард® 20: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, розміром приблизно 12,0х6,0 мм;

Торвакард® 40: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, розміром приблизно 13,9х6,9 мм.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Аторвастатин являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський препарат. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктази. Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – ранній етап біосинтезу холестерину, який обмежує швидкість його утворення. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Холестерин та тригліцериди циркулюють у кровотоку у комплексі з ліпопротеїнами. Ці комплекси розділяються за допомогою ультрацентрифугування на фракції ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності), ЛППЩ (ліпопротеїни проміжної щільності), ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) та ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності). Тригліцериди (ТГ) та холестерин у печінці включаються до складу ЛПДНЩ та вивільняються у плазму крові для транспортування у периферичні тканини. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ та катаболізуються шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ. Підвищені рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику для розвитку серцево-судинних захворювань, у той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

В експериментальних моделях у тварин аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок. Аторвастатин зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто групи

людей, які рідко відповідають на лікування іншими гіполіпідемічними лікарськими засобами. Підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В (мембранний комплекс для холестерину ЛПНЩ) провокують розвиток атеросклерозу. Подібним чином знижені рівні холестерину ЛПВЩ (та його транспортного комплексу – апо А) пов'язані з розвитком атеросклерозу. Існують дані, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та зворотно пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ. Аторвастатин знижує рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів з гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною дисліпідемією. Аторвастатин також знижує рівні холестерину ЛПДНЩ та ТГ, а також зумовлює нестійке підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпопротеїну А-1. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, апо В, тригліцеридів та ХС-не-ЛПВЩ, а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Аторвастатин знижує ХС-ЛППЩ у пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією. Подібно до ЛПНЩ ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, у тому числі ЛПДНЩ, ЛППЩ та рештки, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі крові часто виявляються у тріаді з низькими рівнями ХС-ЛПВЩ та маленькими часточками ЛПНЩ, а також у сполученні з неліпідними метаболічними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Не було послідовно доведено, що загальний рівень тригліцеридів плазми як такий є незалежним фактором ризику для розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, не було встановлено незалежного впливу підвищення рівня ЛПВЩ або зниження рівня тригліцеридів на ризик коронарної та серцево-судинної захворюваності та летальності. Аторвастатин, як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активними у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза препарату, на відміну від системної концентрації препарату, краще корелює зі зменшенням рівня холестерину ЛПНЩ. Індивідуальний підбір дози препарату слід здійснювати залежно від терапевтичної відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Фармакокінетика.

**Всмоктування.** Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому та максимальні його концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність препарату пов'язують з передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського препарату приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи з показників  $C_{max}$  та AUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається аторвастатин з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для  $C_{max}$  та AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Розподіл.** Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 літр. Понад 98 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити. На підставі спостережень у щурів вважається, що аторвастатин здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

**Метаболізм.** Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окислення. При дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню аторвастатину. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеними концентраціями аторвастатину у плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Екскреція.** Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/або позапечінкового метаболізму, однак цей препарат, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через внесок активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менш ніж 2 % дози.

**Популяції хворих.**

**Пацієнти літнього віку.** Концентрації аторвастатину у плазмі є вищими (приблизно 40 % для C<sub>max</sub> та 30 % для AUC) у здорових пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих людей. Існують дані, що свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату пацієнтам літнього віку порівняно з молодими людьми (див. розділ «Особливості застосування»).

**Діти.** Фармакокінетичні дані для групи пацієнтів дитячого віку відсутні.

**Стать.** Концентрації аторвастатину у плазмі крові жінок відрізняються від концентрацій у плазмі чоловіків (приблизно на 20 % вище для C<sub>max</sub> та на 10 % нижче для AUC). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

**Порушення функції нирок** Захворювання нирок не мають впливу на концентрації аторвастатину у плазмі крові або зниження ХС-ЛПНЩ, а, отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушеннями функції нирок не потрібне (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

**Гемодіаліз.** Незважаючи на те, що у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводили, вважається, що гемодіаліз не підвищує значним чином кліренс аторвастатину, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

**Печінкова недостатність.** Концентрації аторвастатину у плазмі крові помітно підвищені у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників C<sub>max</sub> та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення показників C<sub>max</sub> та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 3.

Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину.

| Одночасно застосовувані препарати та режим дозування                         | Аторвастатин                         |                            |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                              | Доза (мг)                            | Зміна AUC <sup>&amp;</sup> | Зміна C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup> |
| #Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза                                  | 10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів | □□□□□ раза                 | □□□□□ раза                              |
| #Типранавір 500 мг двічі на добу /ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів     | 10 мг РД                             | □□□□□ раза                 | □□□□□ раза                              |
| #Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів                                    | 20 мг РД                             | □□□□□ раза                 | □□□□□ раза                              |
| #, ‡Саквінавір 400 мг двічі на добу/ ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів | 40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів  | □ 3,9 раза                 | □ 4,3 раза                              |
| #Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів                                  | 80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів  | □ 4,4 раза                 | □ 5,4 раза                              |
| #Дарунавір 300 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів      | 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів  | □ 3,4 раза                 | □□2,25 раза                             |
| #Ітраконазол 200 мг 1 р/добу, 4 дні                                          | 40 мг РД                             | □ 3,3 раза                 | □□20 %                                  |

|                                                                                     |                                        |                |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|----------------|
| #Фосампренавір 700 мг двічі на добу /<br>ритонавір 100 мг двічі на добу,<br>14 днів | 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів    | □□2,53 раза    | □ 2,84 раза    |
| #Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів                                      | 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів    | □□2,3 раза     | □□4,04 раза    |
| #Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів                                         | 10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів   | □ 74 %         | □□2,2 раза     |
| #Грейпфрутовий сік, 240 мл 1раз на добу*                                            | 40 мг 1 раз на добу                    | □□37 %         | □ 16 %         |
| Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів                                             | 40 мг 1 раз на добу                    | □□51 %         | Без зміни      |
| Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів                                           | 10 мг 1 раз на добу                    | □□33 %         | □□38 %         |
| Амлодипін 10 мг, разова доза                                                        | 80 мг 1 раз на добу                    | □□15 %         | □ 12 %         |
| Циметидин 300 мг 1 раз на добу, 4 тижні                                             | 10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів  | □□Менш ніж 1 % | □ 11 %         |
| Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів                                          | 40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів | Не визначено   | □□26 %**       |
| Маалокс ТС® 30 мл 1 раз на добу, 17 днів                                            | 10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів   | □□33 %         | □ 34 %         |
| Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів                                             | 10 мг впродовж 3 днів                  | □□41 %         | □□1 %          |
| #Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) †                 | 40 мг 1 раз на добу                    | □□30 %         | □ 2,7 раза     |
| #Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами) †                          | 40 мг 1 раз на добу                    | □□80 %         | □□40 %         |
| #Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів                                           | 40 мг 1 раз на добу                    | □ 35 %         | □□Менш ніж 1 % |
| #Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів                                            | 40 мг 1 раз на добу                    | □ 3 %          | □ 2 %          |
| #Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів                                           | 40 мг 1 раз на добу                    | □ 2,30 разу    | □ 2,66 раза    |

& Дані, зазначені як зміна у х разів, являють собою просте співвідношення між випадками одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто однократний = без зміни). Дані, зазначені у % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні аторвастатину окремо (тобто, 0 % = без зміни).

# Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

\* Повідомлялося про більші підвищення AUC (до 2,5 раза) та/або  $C_{\max}$  (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).

\*\* Поодинокий зразок, взятий через 8-16 годин після прийому дози препарату.

† Через механізм подвійної взаємодії Рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з Рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування аторвастатину після застосування Рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові.

‡ Доза комбінації препаратів саквінавір + ритонавір не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні у клінічних умовах, імовірно, буде вищим, ніж те, яке спостерігалось у цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат у найнижчій необхідній дозі.

Таблиця 4.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів.

| Аторвастатин                         | Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування                                        |                |                        |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|
|                                      | Препарат/доза (мг)                                                                                  | Зміна AUC      | Зміна C <sub>max</sub> |
| 80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів | Антипірин, 600 мг 1 раз на добу                                                                     | □3 %           | ↓ 11 %                 |
| 80 мг 1 раз на добу впродовж 14 днів | #Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів                                                            | □15 %          | □20 %                  |
| 40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів | Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці<br>– норетистерон 1 мг<br>– етинілестрадіол 35 мкг | □28 %<br>□19 % | □23 %<br>□30 %         |
| 10 мг раз на добу                    | Типранавір 500 мг 2 рази на добу /ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів                           | Без зміни      | Без зміни              |
| 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів  | Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів                                                       | □27 %          | □18 %                  |
| 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів  | Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів                        | Без зміни      | Без зміни              |

# Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

## Клінічні характеристики.

### Показання.

*Запобігання серцево-судинним захворюванням.*

Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, аторвастатин показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації та стенокардії.

Для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, аторвастатин показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту.

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця аторвастатин показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

*Гіперліпідемія.*

- Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи Іа та Іб за класифікацією Фредріксона).

- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона).

- Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.

- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.

- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається  $\geq 190$  мг/дл або

б) холестерин ЛПНЩ  $\geq 160$  мг/дл та:

☐ у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або

☐ два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

### **Протипоказання.**

- Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології.

- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

*Вплив на аторвастатин лікарських засобів, що призначаються разом із ним.*

Аторвастатин метаболізується цитохромом Р450 3А4 (СУР3А4) і є субстратом для транспортних білків, наприклад, для транспортеру ОАТР1В1, який опосередковує печінкове захоплення препарату. Супутнє застосування лікарських засобів, які є інгібіторами СУР3А4 або транспортних білків, може обумовлювати збільшення плазмових концентрацій аторвастатину та підвищення ризику розвитку міопатії. Цей ризик також може зростати при супутньому застосуванні аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які здатні індукувати міопатію, наприклад, похідними фіброєвої кислоти та езетимібом (див. розділ «Особливості застосування»).

*Потужні інгібітори СУР 3А4.* Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СУР 3А4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 3 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та посилення дії залежать від мінливості впливу на СУР 3А4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СУР3А4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІІІ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 3).

Помірні інгібітори СУР3А4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 3). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Досліджень взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СУР3А4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СУР3А4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано також

проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

*Грейпфрутовий сік.* Містить один або більше компонентів, що інгібують CYP 3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

*Кларитроміцин.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати аторвастатин у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Комбінація інгібіторів протеаз.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С талапревіром порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С талапревір, слід уникати одночасного застосування з аторвастатином. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг та застосовувати їх слід з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг, також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза аторвастатину перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 2 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 2.

Взаємодії лікарських засобів, пов'язані з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу.

| Препарати, що взаємодіють                                                                                                                      | Медичні рекомендації щодо застосування                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (талапревір)                               | Уникати застосування аторвастатину                         |
| Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)                                                                                                 | Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі |
| Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір) | Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу           |
| Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір)<br>Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)                                                       | Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу           |

\*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

*Гемфіброзил.* У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування аторвастатину з гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші фібрати.* Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, аторвастатин слід застосовувати з обережністю при сумісному використанні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

*Ніацин.* Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів може збільшуватися при застосуванні препарату у комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування»).

*Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.* Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові.

*Дилтіазему гідрохлорид.* Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

*Циметидин.* Ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

*Антациди.* Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

*Колестипол.* Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного з цих препаратів окремо.

*Азитроміцин.* Одночасне призначення аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину у плазмі крові.

*Інгібітори транспортних білків.* Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 3). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий.

Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендоване зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 3).

*Езетиміб.* Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

*Фузидова кислота.* Досліджень взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводили. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може потребуватися тимчасове призупинення лікування аторвастатином.

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні багаторазових доз аторвастатину та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину у плазмі крові підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

*Пероральні контрацептиви.* Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає аторвастатин.

*Варфарин.* Аторвастатин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні пацієнтам, які проходили довготривале лікування варфарином.

*Колхіцин.* При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

*Інші лікарські засоби.* Одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естроген-замісної терапії не супроводжувалось клінічно значущими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводили.

### **Особливості застосування.**

*Дослідження з вивчення профілактики інсульту шляхом агресивного зниження рівнів холестерину (SPARCL [Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels]).*

За результатами post hoc аналізу за підтипами інсульту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які нещодавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), у пацієнтів, які почали лікування аторвастатином у дозі 80 мг, спостерігалася вища частота геморагічного інсульту порівняно із групою плацебо. Підвищений ризик цієї події був особливо помітний у пацієнтів, які на момент включення у дослідження мали в анамнезі перенесений геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт мозку. Для пацієнтів з раніше перенесеним геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом мозку співвідношення ризику та користі застосування аторвастатину в дозі 80 мг невідоме, і перед початком лікування цим препаратом у таких пацієнтів необхідно ретельно зважити потенційний ризик геморагічного інсульту (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### *Скелетні м'язи.*

Надходили рідкісні повідомлення про випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні аторвастатину та інших лікарських препаратів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функції нирок може бути фактором ризику для розвитку рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують більш ретельного моніторингу для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як болі у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими препаратами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP3A4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ) підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується наступними ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з дифузними міалгіями, болісністю або слабкістю м'язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід порекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м'язах, болісності або слабкості м'язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури або якщо ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому аторвастатину. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С телупревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимікотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії аторвастатином та похідними фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти

випадкам тяжкої міопатії.

Повідомлялося про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, при одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином, тому аторвастатин з колхіцином слід призначати пацієнтам з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терапію аторвастатином слід тимчасово або повністю припинити для будь-якого пацієнта з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судом).

#### *Порушення функції печінки.*

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі нормального діапазону, яке виникло 2 рази або більше) рівнів сироваткових трансаміназ спостерігалось у 0,7 % пацієнтів.

Були повідомлення, що в одного пацієнта розвинулась жовтяниця. Підвищенні показники функціональних проб печінки (ФПП) у інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними ознаками та симптомами. Після зменшення дози перерви у застосуванні препарату або припинення його застосування рівні трансаміназ поверталися до рівнів перед лікуванням або приблизно цих рівнів без залишкових явищ. 18 із 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

Перед тим як розпочинати терапію аторвастатином, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постресстраційні повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або з гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування аторвастатину слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Аторвастатин протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Ендокринна функція.*

Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози у сироватці крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі й аторвастатину.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію надниркових та/або гонадних стероїдів. Існують дані, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає, та й чи взагалі впливає на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими препаратами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

#### *Застосування пацієнтам з нещодавними випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки.*

Немає даних щодо жодної загальної відмінності у безпеці та ефективності препарату між пацієнтами віком від 75 років та молодшими пацієнтами, так само як не було зареєстровано жодних відмінностей у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами згідно з іншим клінічним досвідом, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати аторвастатин людям літнього віку.

#### *Печінкова недостатність.*

Аторвастатин протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, включаючи стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

#### До початку лікування.

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень КК при:

- порушенні функції нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або вживанні великих кількостей алкоголю.

Для пацієнтів літнього віку (понад 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Підвищення рівня препарату у плазмі крові, можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим популяціям пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

#### Вимірювання рівня креатинінази.

Рівень креатинінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або при наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити розшифрування результатів. Якщо на початковому рівні спостерігається значне підвищення КК (перевищення ВМН більш ніж у 5 разів), то через 5-7 днів необхідно провести повторне визначення для підтвердження результату.

#### Під час лікування.

Пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або гарячкою.

У випадку появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КК у цього пацієнта. Якщо рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КК не сягає п'ятикратного перевищення ВМН, але симптоми з боку м'язів мають тяжкий характер та щоденно стають причиною неприємних відчуттів.

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином або початку лікування альтернативним статином за умови застосування мінімальної можливої дози препарату та ретельного нагляду за станом пацієнта.

Лікування аторвастатином необхідно припинити, якщо спостерігається клінічно значуще підвищення рівня КК (перевищення ВМН більш ніж у 10 разів) або у випадку встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

#### Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами.

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СYP3A4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом та іншими похідними фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські препарати (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно призначати аторвастатин та фузидову кислоту, тому варто розглянути можливість тимчасової відміни аторвастатину на період лікування фузидовою кислотою.

#### Інтерстиціальна хвороба легенів.

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

#### Цукровий діабет.

Деякі доказові дані свідчать про те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові й у окремих пацієнтів, які мають високий ризик розвитку цукрового діабету в майбутньому, можуть обумовлювати такі рівні гіперглікемії, які вимагають формального призначення протидіабетичного лікування. Проте цей ризик компенсується зменшенням ризику судинного ураження на фоні застосування статинів і тому не повинен бути приводом для припинення лікування статинами. За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натщесерце 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) необхідно вести нагляд з оцінкою як клінічного стану, так і біохімічних показників відповідно до національних рекомендацій.

#### Допоміжні речовини.

До складу препарату входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. Терапія ліпідомодифікаційними препаратами повинна бути одним зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів було недостатньо. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом аторвастатину можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

#### Обмеження застосування.

Аторвастатин не досліджували за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів є підвищення рівня хіломікронів (типи І та V за класифікацією Фредріксона).

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### *Вагітність.*

Аторвастатин протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам. Аторвастатин можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють та вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування аторвастатином, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату у період вагітності.

При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів у період вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Атеросклероз – це хронічний процес, а, отже, перерва у прийомі гіполіпідемічних препаратів у період вагітності не повинна мати значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину у період вагітності не проводили. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції до статинів. При проспективному спостереженні приблизно 100 випадків вагітностей у жінок, які лікувалися іншими препаратами групи статинів, частота випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних смертей/мертвонароджень не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. У 89 % цих випадків лікування препаратом розпочиналося до вагітності та припинялося під час I триместру після виявлення вагітності.

#### *Період годування груддю.*

Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає у грудне молоко. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування аторвастатином, не слід годувати груддю своїх немовлят.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Здійснює дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

*Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип Іа та Ів за класифікацією Фредріксона).*

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон аторвастатину знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози аторвастатину слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози аторвастатину слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

*Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років).*

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджували). Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.*

Доза аторвастатину для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Аторвастатин слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

*Одночасна гіполіпідемічна терапія.*

Аторвастатин можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібрів слід загалом використовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок.*

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину; отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

*Дозування для пацієнтів, які приймають циклоспорин, кларитроміцин, ітраконазол або певні інгібітори протеаз.*

Слід уникати лікування аторвастатином у пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають кларитроміцин, ітраконазол або у пацієнтів з ВІЛ, які приймають у комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу аторвастатину слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину. Для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

***Діти.***

Безпека та ефективність препарату була досліджена для пацієнтів віком 10-17 років із гетерозиготною

сімейною гіперхолестеринемією. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату більше 20 мг. Не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділи «Побічні реакції», «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування аторвастатином (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Застосування в окремих групах пацієнтів»). Аторвастатин не досліджували у контрольованих клінічних дослідженнях, які б включали пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років.

### **Передозування.**

Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного підсилення кліренсу аторвастатину за допомогою гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

Клінічні небажані реакції, що виникали у 2 % пацієнтів та більше, які отримували лікування будь-якою дозою аторвастатину незалежно від причинного зв'язку (% пацієнтів).

| Небажана реакція*                                             | Будь-яка доза<br>N=8755 | 10 мг<br>N=3908 | 20 мг<br>N=188 | 40 мг<br>N=604 | 80 мг<br>N=4055 | Плацебо<br>N=7311 |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|
| Назофарингіт                                                  | 8,3                     | 12,9            | 5,3            | 7              | 4,2             | 8,2               |
| Артралгія                                                     | 6,9                     | 8,9             | 11,7           | 10,6           | 4,3             | 6,5               |
| Діарея                                                        | 6,8                     | 7,3             | 6,4            | 14,1           | 5,2             | 6,3               |
| Біль у кінцівках                                              | 6                       | 8,5             | 3,7            | 9,3            | 3,1             | 5,9               |
| Інфекція сечовивідних шляхів                                  | 5,7                     | 6,9             | 6,4            | 8              | 4,1             | 5,6               |
| Диспепсія                                                     | 4,7                     | 5,9             | 3,2            | 6              | 3,3             | 4,3               |
| Нудота                                                        | 4                       | 3,7             | 3,7            | 7,1            | 3,8             | 3,5               |
| М'язово-скелетний біль                                        | 3,8                     | 5,2             | 3,2            | 5,1            | 2,3             | 3,6               |
| М'язові спазми                                                | 3,6                     | 4,6             | 4,8            | 5,1            | 2,4             | 3                 |
| Міалгія                                                       | 3,5                     | 3,6             | 5,9            | 8,4            | 2,7             | 3,1               |
| Безсоння                                                      | 3                       | 2,8             | 1,1            | 5,3            | 2,8             | 2,9               |
| Фаринголарингеальний біль                                     | 2,3                     | 3,9             | 1,6            | 2,8            | 0,7             | 2,1               |
| * Небажана реакція > 2 % у будь-якій дозі, більше ніж плацебо |                         |                 |                |                |                 |                   |

До інших небажаних реакцій, про які повідомлялося під час досліджень, належать:

загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

з боку травної системи: шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм, гепатит, холестаз;

з боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);

з боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, гіперглікемія;

з боку нервової системи: кошмарні сновидіння;

з боку дихальної системи: носова кровотеча;  
з боку шкіри та її придатків: кропив'янка;  
з боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору;  
з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах;  
з боку сечостатевої системи: лейкоцитурія;

з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Частоту виникнення побічних реакцій визначали таким чином: часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідкісні ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); надзвичайно рідкісні ( $< 1/10000$ ).

З боку нервової системи: часто: головний біль; нечасто: запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; рідкісні: периферичні нейропатії.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто: запор; нечасто: панкреатит, блювання.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто: біль у суглобах, біль у спині; рідкісні: міопатія, міозит, рабдоміоліз.

Загальні порушення: нечасто: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність.

З боку метаболізму та харчування: нечасто: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

З боку печінки та жовчного міхура: надзвичайно рідкісні: печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, свербіж, алопеція; рідкісні: ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: біль у горлі та гортані.

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідкісні: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: часто: алергічні реакції; надзвичайно рідкісні: анафілаксія.

З боку органів зору: нечасто: затуманення зору.

Зміни результатів лабораторних аналізів: часто: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; нечасто: позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, у пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали підвищення активності трансаміназ сироватки крові. Ці зміни зазвичай були слабко вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або лікування. Клінічно значуще підвищення активності трансаміназ сироватки крові (перевищення верхньої межі норми більш ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів.

У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності креатин-кінази сироватки крові, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази. У

0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалися рівні, що перевищували верхню межу норми більш ніж у 10 разів.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідного тракту, цукровий діабет, інсульт.

При post-hoc аналізі продемонстровано, що аторвастатин у дозі 80 мг зменшував частоту ішемічного інсульту та підвищував частоту випадків геморагічного інсульту порівняно з плацебо.

Досвід постреєстраційного застосування препарату.

Протягом постреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі від популяції невідомого розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

До небажаних реакцій, пов'язаних із лікуванням аторвастатином, зареєстрованих після виходу препарату на ринок, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі ексудативна багатоформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Звіти загалом не відносились до категорії серйозних небажаних реакцій та ці прояви були оборотними після припинення прийому статинів, з різним часом до початку прояву симптому (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні).

Під час застосування деяких статинів були описані такі небажані явища: розлад статевої функції; виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легенів, особливо під час довгострокового лікування.

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції

*З боку кровоносної та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, анафілаксія (у тому числі анафілактичний шок).

*З боку метаболізму та харчування:* збільшення маси тіла.

*З боку нервової системи:* головний біль, гіпестезія, дисгевзія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі.

*З боку органів слуху та лабіринту:* шум у вухах.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* кропив'янка.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* артралгія, біль у спині.

*Загальні порушення:* біль у грудях, периферичний набряк, нездужання, підвищена втомлюваність.

*Зміни результатів лабораторних аналізів:* підвищення активності аланін-амінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

*Діти (віком 10-17 років).*

Профіль безпеки та переносимості аторвастатину у дозі від 10 мг до 20 мг на добу є загалом подібним до профілю плацебо (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Діти»).

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** №30 (10x3), №90 (10x9): по 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АТ «Санека Фармасьютікалз», Словацька Республіка.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.