

## **Склад**

*діюча речовина:* аторвастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг або 20 мг, або 40 мг, або 80 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію);

*допоміжні речовини:*

ядро: целюлоза мікрокристалічна, натрію карбонат, мальтоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза (E 464), гідроксипропілцелюлоза, триетилцитрат (E 1505), полісорбат 80, титану діоксид (E 171).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі або майже білі, еліптичні, двоопуклі, гладенькі таблетки, розміром приблизно 12,5 мм × 6,6 мм.

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакодинаміка**

Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, який регулює 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. Клінічні та патологоанатомічні дослідження показують, що 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 розвитку серцево-судинних захворювань, у той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

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.

Численні клінічні дослідження показали, що 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. Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та обернено 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 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**

### *Абсорбція*

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому, 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. Під час досліджень *in vitro*

інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами було еквівалентним інгібуванню аторвастатином. 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»).

### *Екскреція*

Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/чи 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 менше ніж 2 % дози.

### *Популяції хворих*

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

Діти. Фармакокінетичні дані щодо групи пацієнтів дитячого віку відсутні.

Стать. Концентрації аторвастатину у плазмі крові жінок відрізняються від концентрацій у плазмі чоловіків (C<sub>max</sub> – приблизно на 20 % вище, AUC – на 10 % нижче). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату 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 проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс аторвастатину, оскільки препарат інтенсивно

зв'язується з білками плазми крові.

Печінкова недостатність. Концентрації аторвастатину у плазмі помітно підвищені у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників Смах та АUC 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 Смах та АUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

## **Показання**

### *Запобігання серцево-судинним захворюванням*

Дорослим пацієнтам 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 виникнення необхідності у проведенні процедур реваскуляризації та стенокардії.

Пацієнтам з цукровим діабетом II типу без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат Аторвастатин-Тева показаний для:

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

Пацієнтам з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Аторвастатин-Тева показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику виникнення необхідності у проведенні процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику необхідності у проведенні 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, аполіпропротеїну 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 рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з 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 аполіпропротеїну В у хлопчиків та дівчат (у постменархіальний період) віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається <sup>3</sup> 190 мг/дл або

б) холестерин ЛПНЩ <sup>3</sup> 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**

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Активне захворювання печінки або стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології, що втричі перевищує норму.

Застосування протівірусного лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір для лікування гепатиту С.

Вагітність та період годування груддю.

Протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептиви.

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

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікуючих доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

*Потужні інгібітори СYP3A4.* Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4 і є субстратом для печінкових транспортерів, транспортного поліпептиду органічних аніонів 1B1 (OATP1B1) і 1B3 (OATP1B3). Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифіковано як субстрат протеїну множинної медикаментозної резистентності 1 (MDR1) і протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP), що може обмежувати абсорбцію у кишечнику і біліарний кліренс аторвастатину.

Одночасне застосування препарату Аторвастатин-Тева з потужними інгібіторами СYP3A4 або транспортних білків може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 2 та детальну інформацію, наведену нижче) та підвищення ризику розвитку міопатії. Цей ризик може також підвищуватися при одночасному застосуванні аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які можуть спричиняти міопатію, такі як похідні фіброевої кислоти та езетиміб (див. розділ «Особливості застосування»). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на СYP3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом, деякими противірусними засобами для лікування гепатиту С (наприклад, елбасвір/гразопревір) та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування нижчої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 2).

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 2). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з

аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість призначення нижчих максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

Грейпфрутовий сік містить один або більше компонентів, що інгібують СYP3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 л на добу).

*Кларитроміцин.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Аторвастатин-Тева у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки препарату Аторвастатин-Тева. Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Аторвастатин-Тева 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 препарату Аторвастатин-Тева з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С теллапревіром порівняно із застосуванням тільки препарату Аторвастатин-Тева. Тому для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С теллапревір, слід уникати одночасного застосування препарату Аторвастатин-Тева. 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 препарату Аторвастатин-Тева не повинна перевищувати 20 мг, і ці препарати потрібно застосовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). Для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза препарату Аторвастатин-Тева не повинна перевищувати 40 мг, також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу стану пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Аторвастатин-Тева у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг. Отже, пацієнтам, які приймають ітраконазол, слід дотримуватися обережності, якщо доза препарату Аторвастатин-Тева 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 препарату Аторвастатин-Гева у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки препарату Аторвастатин-Гева. Слід уникати одночасного застосування препарату Аторвастатин-Гева та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 1 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Таблиця 1.

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

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та у найнижчій 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)  Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу

\*Застосовувати з обережністю та в найнижчій необхідній дозі.

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

*Інші фібрати.* Монотерапія фібратами у деяких випадках була пов'язана з порушеннями з боку м'язів, у тому числі з рабдоміолізом. Ризик розвитку цих подій здатний підвищуватися при одночасному застосуванні похідних фіброевої кислоти та аторвастатину. Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, Аторвастатин-Тева слід застосовувати з обережністю одночасно з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо неможливо уникнути супутнього застосування, слід застосовувати найнижчу для досягнення терапевтичної мети дозу аторвастатину, а для пацієнтів слід встановити належний моніторинг.

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

*Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.* Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад ефавіренз, рифампін, препарати звіробою) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну (індукція цитохрому P450 3A та інгібування транспортера захоплення OATP1B1 гепатоцитів) рекомендується одночасне застосування препарату Аторвастатин-Тева з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові. Однак вплив рифампіну на концентрацію аторвастатину в гепатоцитах невідомий, і у випадку, якщо неможливо уникнути супутнього застосування цих лікарських засобів, слід ретельно контролювати їх ефективність для пацієнтів.

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

*Циметидин.* У результаті проведених досліджень ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

*Антациди.* Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магнію 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 досягається при прийомі кожного з цих препаратів окремо.

*Азитроміцин.* Одночасне застосування 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 2). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 2).

*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.* Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговий період при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Одержані повідомлення щодо виникнення рабдоміолізу (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які застосовували цю комбінацію. Якщо терапія фузидовою кислотою у лікарській формі системної дії є вкрай необхідною, лікування аторвастатином необхідно припинити протягом усього періоду лікування фузидовою кислотою. Пацієнти потребують пильного нагляду.

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні багаторазових доз препарату Аторвастатин-Тева 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 препарату Аторвастатин-Тева з пероральними контрацептивами підвищувало значення АУС норетистерону та етинілестрадіолу. Це слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає Аторвастатин-Тева.

*Варфарин.* Аторвастатин-Тева не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час у пацієнтів, які проходили довготривале лікування варфарином. У клінічному дослідженні у пацієнтів, які отримували постійну терапію варфарином, одночасне застосування аторвастатину в дозі 80 мг на добу з варфарином призвело до невеликого зменшення протромбінового часу приблизно на 1,7 с протягом перших 4 днів прийому лікарського засобу; це значення повернулося до норми через 15 днів лікування аторвастатином. Хоча повідомляли лише про дуже рідкісні випадки виникнення клінічно значущих антикоагулянтних взаємодій, перед початком терапії аторвастатином у пацієнтів, що застосовують кумаринові антикоагулянти, та досить часто на початку терапії потрібно визначити протромбіновий час з метою уникнення значущих змін протромбінового часу. Документально підтверджено, що після стабілізації протромбіновий час можна контролювати з інтервалами, як зазвичай рекомендують для пацієнтів, які застосовують кумаринові антикоагулянти. Якщо доза аторвастатину змінюється або припиняється застосування, цю процедуру слід повторити. Терапія аторвастатином не пов'язана з кровотечею або зі

змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти.

*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.* Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естрогензамісної терапії не супроводжувалось клінічно значущими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

Таблиця 2.

Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC&	Клінічні рекомендації#
Глекапревір 400 мг 1 раз на добу/ пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів	8,3	Супутне застосування з лікарськими засобами, що містять глекапревір або пібрентасвір, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
#Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 8 днів (з 14 по 21 день)	40 мг у перший день, 10 мг у двадцятий день	9,4 рази	У випадках, коли супутне застосування з аторвастатином є необхідним, застосовують не більше 10 мг аторвастатину на добу.
#Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг, разова доза	7,9 рази	Рекомендований клінічний моніторинг стану

#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,7 раз	
Лопінавір 400 мг, 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг, 2 рази на добу, 14 днів	20 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	5,9 раз	У випадках, коли необхідне супутнє застосування з аторвастатином, рекомендується зменшення підтримуючих доз аторвастатину. При застосуванні аторвастатину в дозах, що перевищують 20 мг, рекомендований клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.
#Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,4 раз	
#, ‡Саквінавір 400 мг 2 рази на добу/ ритонавір 400 мг 2 рази на добу, 15 днів	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,9 раз	У випадках, коли необхідне супутнє застосування з аторвастатином, рекомендується зменшення підтримуючих доз аторвастатину. При застосуванні аторвастатину в дозах, що перевищують 40 мг, рекомендований клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.
#Дарунавір 300 мг 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,4 раз	
#Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг, разова доза	3,3 раз	
#Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,5 раз	
#Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,3 раз	

Елбасвір 50 мг 1 раз на добу/ гразопревір 200 мг 1 раз на добу, 13 днів	10 мг, разова доза	1,95	Доза аторвастатину не повинна перевищувати добову дозу 20 мг під час супутнього застосування з лікарськими засобами, що містять елбасвір/ гразопревір.
#Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	1,74 раза	Відсутні специфічні рекомендації.
#Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг, разова доза	37 %	Не рекомендується одночасне вживання великих кількостей грейпфрутового соку та застосування аторвастатину.
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг, разова доза	51 %	Після початку прийому або подальшого коригування дози дилтіазему рекомендований відповідний клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг, разова доза	33 %	Рекомендується зниження максимальної дози та клінічний моніторинг таких пацієнтів.
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг, разова доза	18 %	Відсутні специфічні рекомендації.

Циметидин 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 тижнів	↓ Менше ніж 1 %	Відсутні специфічні рекомендації.
Колестипол 10 г 2 рази на добу, 24 тижні	40 мг 1 раз на добу впродовж 8 тижнів	0,74**	Відсутні специфічні рекомендації.
Антацидна суспензія гідроксидів магнію та алюмінію 30 мл 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 тижнів	↓ 35 %	Відсутні специфічні рекомендації.
Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	↓ 41 %	Відсутні специфічні рекомендації.
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) †	40 мг, разова доза	30 %	Якщо супутнього застосування не можна уникнути, рекомендується одночасне супутнє застосування
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами) †	40 мг, разова доза	↓ 80 %	аторвастатину з рифампіном в умовах клінічного моніторингу.
#Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	40 мг, разова доза	35 %	Рекомендується зниження початкової дози і клінічний моніторинг таких пацієнтів.
#Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг, разова доза	3 %	Рекомендується зниження початкової дози і клінічний моніторинг таких пацієнтів.



#Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг, разова доза	2,3 рази	Рекомендується зниження початкової дози і клінічний моніторинг таких пацієнтів. Доза аторвастатину не повинна перевищувати добову дозу 20 мг під час супутнього застосування з боцепревіром.
---	--------------------	----------	--

& Дані, зазначені як зміна у x разів, являють собою просте співвідношення між випадками одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто 1-кратний = без зміни). Дані, зазначені у % зміни, являють собою відсоткову різницю відносно показників при застосуванні аторвастатину окремо (тобто 0 % = без зміни).

# Про клінічну значущість див. у розділах «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

\* Повідомлялося про більші підвищення AUC (до 2,5 рази) та/або C<sub>max</sub> (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 у цьому дослідженні 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 3.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	Зміна AUC	Клінічні рекомендації
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Феназон*, 600 мг одноразово	3 %	Відсутні специфічні рекомендації.
80 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів	#Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	15 %	За пацієнтами, які приймають дигоксин, слід встановити ретельний моніторинг.

40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці – норетистерон 1 мг – етинілестрадіол 35 мкг	28 % 19 %	Відсутні специфічні рекомендації.
10 мг, разова доза	Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	Без зміни	Відсутні специфічні рекомендації.
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	↓ 27 %	Відсутні специфічні рекомендації.
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	Відсутні специфічні рекомендації.

\* При одночасному прийомі багаторазових доз аторвастатину та феназону продемонстровано незначний вплив або його відсутність на кліренс феназону.

# Про клінічну значущість див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

### **Особливості застосування**

*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 розвитку рабдоміолізу. Стан таких пацієнтів потребує 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, міозит або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням рівня креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими препаратами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СУРЗА4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імуно-опосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується такими ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень КФК у плазмі крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; при проведенні біопсії м'язів виявляють некротичну міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з дифузною міалгією, болісністю або слабкістю м'язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід рекомендувати 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 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 фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С телапівіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у тому числі комбінації саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампrenaвіру та комбінації фосампrenaвір + ритонавір, а також ніацину або антимікотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії аторвастатином та похідними фіброевої кислоти, еритроміцином, кларитроміцином, комбінаціями саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампrenaвіром, комбінацією

фосампренавір + ритонавір, антимікотиками групи азолів або ліпідомодифікаційними дозами ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторувати стан пацієнтів щодо будь-яких симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку підвищення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримувальних 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 у будь-якого пацієнта з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактору ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжка гостра інфекція, артеріальна гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітні розлади, а також неконтрольовані судоми).

#### *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 КФК при:

- порушенні функції нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах з боку 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 великої кількості 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 у особливих популяцій пацієнтів, у тому числі у пацієнтів 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 КФК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

### *Вимірювання рівня КФК*

Рівень КФК не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КФК, оскільки це може ускладнити інтерпретацію результатів. Якщо на початковому рівні спостерігається значне підвищення рівня КФК (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 разі появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КФК у цього пацієнта. Якщо рівень КФК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КФК 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 КФК 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 КФК (перевищення ВМН більш ніж у 10 разів) або у разі 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 СУРЗА4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір, типранавір/ритонавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фіброєвої кислоти, протівірусними засобами для лікування вірусного гепатиту С (боцепревір, телапревір, елбасвір/гразопревір), 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 разі застосування потужних інгібіторів СУРЗА4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно застосовувати аторвастатин та фузидову кислоту у лікарській формі системної дії та впродовж 7 днів після припинення терапії фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких є нагальна потреба у застосуванні фузидової кислоти у лікарській формі системної дії, рекомендовано припинити терапію статинами на весь період лікування. Повідомлялося про рабдоміоліз, в тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів, які одночасно отримували фузидову кислоту та статини. Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря при появі таких симптомів як м'язова слабкість, біль та чутливість.

Терапію статинами можна відновити через 7 днів після застосування останньої дози фузидової кислоти.

В окремих випадках, коли є потреба тривалого застосування фузидової кислоти у лікарській формі системної дії, наприклад для лікування тяжких інфекцій, можливість одночасного прийому аторвастатину та фузидової кислоти слід розглядати індивідуально для кожного пацієнта, і таке лікування вимагає ретельного медичного спостереження.

### *Порушення функції печінки*

Було показано, що терапія статинами, як і деякими іншими гіполіпідемічними терапевтичними засобами, пов'язана з відхиленням від норми біохімічних

показників функції печінки.

Перед тим як розпочинати терапію аторвастатином, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та проводити дослідження повторно у разі клінічної потреби.

Якщо виникають будь-які симптоми пошкодження печінки, слід визначити стан її функції. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення рівнів трансаміназ, повинні перебувати під наглядом лікаря аж до нормалізації показників. У випадку зростання рівня трансаміназ більш ніж у 3 рази порівняно з ВМН, рекомендується зниження дози або припинення прийому аторвастатину.

Находили повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У разі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування аторвастатину слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування аторвастатином.

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» та «Фармакологічні властивості»).

### *Ендокринна функція*

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирковозалозних та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднювальну 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 дотримуватися обережності 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 у пацієнтів, які нещодавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку*

У ретроспективному аналізі підтипів інсульту у пацієнтів без ішемічної хвороби серця (ІХС), які нещодавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) спостерігалась підвищена частота виникнення геморагічного інсульту при початковому прийомі аторвастатину 80 мг порівняно з плацебо. Зокрема було помічено особливо підвищений ризик у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт на момент їх включення у дослідження. Для таких пацієнтів баланс користі/ризиків застосування аторвастатину 80 мг непевний, і перед початком лікування слід ретельно оцінити потенційний ризик виникнення геморагічного інсульту.

## *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*

Існують докази того, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові, а у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету можуть призвести до гіперглікемії, що вимагатиме лікування.

Однак цей ризик не має бути причиною для припинення лікування статинами, оскільки зменшення судинного ризику при застосуванні статинів переважає такий ризик. Пацієнти з групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л, ІМТ (індекс маси тіла) >30 кг/м<sup>2</sup>, підвищення рівня тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) потребують як клінічного, так і біохімічного моніторингу.

## *Обмеження застосування*

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

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

Аторвастатин впливає незначним чином на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

### *Жінки репродуктивного віку*

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати надійні методи контрацепції під час лікування (див. розділ «Протипоказання»).

### *Вагітність*

Аторвастатин протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Безпека застосування аторвастатину вагітним жінкам не встановлена. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні у вагітних жінок. Дослідження на тваринах продемонструвало наявність ембріотоксичності. Аторвастатин можна застосовувати у жінок репродуктивного віку, тільки якщо імовірність вагітності дуже низька і вони були проінформовані про фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування аторвастатином, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно 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. При лікуванні аторвастатином у вагітної жінки можуть зменшитися фетальні рівні мевалонату, який є попередником біосинтезу холестерину. 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. Тому аторвастатин не слід застосовувати вагітним жінкам, жінкам, які планують вагітність або підозрюють вагітність. Лікування аторвастатином слід призупинити на період вагітності або до часу, поки не буде виключена вагітність (див. розділ «Протипоказання»).

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину у період вагітності не проводилось. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії внаслідок внутрішньоутробного впливу статинів.

### *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 здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування аторвастатином, не слід годувати груддю своїх немовлят (див. розділ «Протипоказання»).

### *Фертильність*

У дослідженнях на тваринах не було виявлено впливу аторвастатину на фертильність у самців або самиць.

### **Спосіб застосування та дози**

Аторвастатин призначений для перорального застосування. Дозу приймають повністю 1 раз на добу щоденно, в будь-який час дня, незалежно від їди.

Перед застосуванням аторвастатину пацієнт повинен розпочати стандартну дієту для зниження холестерину і дотримуватися її надалі під час лікування аторвастатином.

Дозу підбирають індивідуально відповідно до вихідного рівня ХС-ЛПНЩ, мети терапії і відповіді пацієнта. Максимальна доза становить 80 мг 1 раз на добу.

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 у вигляді одноразової дози у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову 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 досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

## *Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія*

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

## *Одночасна гіполіпідемічна терапія*

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

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

Слід уникати лікування аторвастатином 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, та для пацієнтів з ВІЛ, які приймають комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або комбінацію фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу аторвастатину слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найнижчої необхідної дози аторвастатину. У пацієнтів, які приймають противірусний засіб для лікування гепатиту С елбасвір/гразопревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу. У 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 найнижчої необхідної дози аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## *Пацієнти 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»).

## *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Аторвастатин слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з печінковою недостатністю. Аторвастатин протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки.

## *Пацієнти літнього віку*

Різниці в безпеці та ефективності у пацієнтів віком понад 70 років при застосуванні рекомендованих доз порівняно з загальною популяцією немає.

## **Діти**

Призначення лікарського засобу дітям має здійснювати лише спеціаліст. Існують дані щодо безпеки та ефективності препарату для пацієнтів віком 10–17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування препаратом, мали профіль небажаних реакцій загалом подібний до такого у пацієнтів, які отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. Рекомендована початкова доза в цій групі становить 10 мг аторвастатину на добу. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату вище 20 мг. У цьому дослідженні 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 препаратом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Досліджень застосування препарату Аторвастатин-Тева у пацієнтів віком до 10 років не проводилося.

Клінічна ефективність препарату у дозах до 80 мг/добу протягом 1 року була оцінена у дослідженні у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія»).

## **Передозування**

Специфічного лікування при передозуванні аторвастатину немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично, і при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Необхідно провести аналіз функції печінки та контролювати рівень КФК у плазмі крові. Через високий ступінь зв'язування

препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного підсилення кліренсу аторвастатину за допомогою гемодіалізу.

## **Побічні реакції**

Найбільш поширеними небажаними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою вищою, ніж у групі плацебо, були: міалгія, діарея, нудота, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) та печінкових ферментів.

До небажаних реакцій, про які повідомлялося під час клінічних та постмаркетингових досліджень, належать:

*загальні порушення:* відчуття нездужання, пірексія, астения, біль у грудях, периферичні набряки, втомлюваність;

*з боку травного тракту:* шлунково-кишковий дискомфорт, біль у животі, відрижка, метеоризм, запор, діарея, панкреатит, нудота, блювання, диспепсія;

*з боку печінки та жовчного міхура:* гепатит, холестаза, печінкова недостатність;

*з боку скелетно-м'язової системи:* м'язово-скелетний біль, біль у кінцівках, спазми м'язів, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї та спині, міопатія, міозит, рабдоміоліз, біль у суглобах, набряк суглобів, тендинопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля), розрив м'язів, вовчакоподібний синдром, імуно-опосередкована некротична міопатія;

*з боку метаболізму та харчування:* гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія;

*зміни результатів лабораторних аналізів:* підвищення рівня трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності КФК.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали підвищення активності трансаміназ плазми крові. Ці зміни зазвичай були слабо вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або переривання лікування. Клінічно значуще підвищення активності трансаміназ плазми 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.

Підвищення рівня КФК у плазмі крові більше ніж у 3 рази від ВМН було виявлено у 2,5 % пацієнтів групи аторвастатину, подібно до інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у клінічних дослідженнях. Рівні, що перевищували ВМН у 10 разів, спостерігалися в 0,4 % пацієнтів групи аторвастатину.

Існують повідомлення про наступні небажані реакції при застосуванні деяких статинів:

- депресія;
- виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легенів, особливо у випадку довгострокової терапії.

*Цукровий діабет:* частота залежить від наявності або відсутності факторів ризику (глюкоза крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; периферична нейропатія, кошмарні сновидіння, безсоння;

*з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* носова кровотеча, біль у горлі та гортані, назофарингіт;

*з боку шкіри та підшкірної клітковини:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз;

*з боку органа зору:* нечіткість зору, порушення зору; затуманення зору;

*з боку органа слуху та рівноваги:* шум у вухах, дзвін у вухах, втрата слуху;

*з боку сечостатевої системи:* лейкоцитурія;

*з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* гінекомастія;

*з боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія;

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

Досвід постреєстраційного застосування препарату.

Протягом постреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі, і вони виникають у 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: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі ексудативна багатформна еритема, синдром Стівенса - Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, міозит, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит.

Находили рідкісні повідомлення про випадки імуно-опосередкованої некротичної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Находили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Ці розлади загалом не належали до категорії серйозних небажаних реакцій і 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.

#### *Діти (віком 10-17 років)*

Під час 26-тижневого контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій (n=140, 31 % жіночої статі; 92 % представників європеїдної раси, 1,6 % представників негроїдної раси, 1,6 % представників монголоїдної раси та 4,8 % представників інших етнічних груп) профіль безпеки та переносимості аторвастатину у дозі від 10 мг до 20 мг на добу був загалом подібним до профілю плацебо (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Діти»).

#### **Термін придатності**

2 роки.

#### **Умови зберігання**

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.



**Упаковка**

По 15 таблеток у блістері, по 2 блістера у коробці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

Тева Фарма С.Л.У.

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

Полігоно Індастріал Мальпіка с/С № 4, 50016, Сарагоса, Іспанія.

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).