

## **Склад**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію тригідрату 21,64 мг в перерахуванні на 100 % речовину (що еквівалентно аторвастатину) 20 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; Opadry II 85F18422 white (спирт полівініловий, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171)).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

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

Код АТХ С10А А05.

## **Фармакодинаміка**

Аторвакор® являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. 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.

Аторвакор® 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 в кровотоку в 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 в плазму крові для транспортування в 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 аполіпропротеїну В (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в 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 в 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 вироблення ЛПНЩ та кількість цих частинок. Аторвастатин зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто у тих, хто рідко відповідає 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 рівень 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 аполіпропротеїну 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, в тому числі ЛПДНЩ, ЛППЩ та решта, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі 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, так само як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активним 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. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 – 2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно дозі. 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 з передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи з показників  $C_{max}$  та AUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається Аторвакор® з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для  $C_{max}$  та AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковою 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. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити. На підставі даних досліджень на тваринах вважається, що Аторвакор® здатний проникати у грудне молоко людини (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

*Метаболізм.* Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різноманітних продуктів бета-окислення. В дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне 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 в 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/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.* Концентрація аторвастатину у плазмі є вищою (приблизно 40 % для C<sub>max</sub> та 30 % для AUC) у здорових осіб літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих 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 пацієнтів дитячого віку відсутні.

*Стать.* Концентрація аторвастатину в плазмі крові жінок відрізняється від концентрації у плазмі чоловіків (C<sub>max</sub> приблизно на 20 % вище, а AUC на 10 % нижче). Однак немає клінічно значущої відмінності в зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

*Порушення функції нирок.* Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину у плазмі або зниження ХС-ЛПНЩ, а отже, коригування дози препарату пацієнтам з порушеннями функції нирок не потрібне (див.розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

*Гемодіаліз.* Хоча дослідження за участю пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс препарату Аторвакор®, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми.

*Печінкова недостатність.* Концентрація аторвастатину в плазмі помітно підвищена у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Показники C<sub>max</sub> та AUC у 4 рази вищі в пацієнтів із захворюванням печінки класу А за

шкалою Чайлда - П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда - П'ю показники C<sub>max</sub> та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див.розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1. Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC&	Зміна C <sub>max</sub> &
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,7 рази	10,7 рази
#Типранавір 500 мг двічі на добу/ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	9,4 рази	8,6 рази
#Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	7,88 рази	10,6 рази
#, †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 рази	4,3 рази
#Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,4 рази	5,4 рази
#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 рази	2,25 рази
#Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг РД	3,3 рази	20 %

#Фосампренавір 700 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу, 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 1 раз 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
Еритромицин 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 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	↓ Менше 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 %	↓ Менше 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	2,3 раза	2,66 раза

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

# - Щодо клінічної значущості див.розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

\* - Повідомлялося про більше підвищення AUC (до 2,5 раза) та/або C<sub>max</sub> (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл - 1,2 літра на добу або більше).

\*\* - Поодинокий випадок зафіксований через 8 - 16 год 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 в плазмі крові.

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

Таблиця 2. 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		23 %
	- норетистерон 1 мг	28 %	
	- етинілестрадіол 35 мкг	19 %	30 %



10 мг 1 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

# Щодо клінічної значущості див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

## 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, Аторвакор® 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 декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат Аторвакор® показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;

- зменшення ризику виникнення інсульту.

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Аторвакор® 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 тих випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (такими як 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 у 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 <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**

- Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології;
- гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу;
- період вагітності та годування груддю;
- жінки дітородного віку, що не використовують 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, ліпідомодифікувальних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СYP 3A4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

*Потужні інгібітори СYP 3A4.* Аторвакор® метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування препарату Аторвакор® з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від впливу на СYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом 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 меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

*Помірні інгібітори СYP3A4* (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 3). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону чи 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 менших 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 CYP 3A4 та можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше ніж 1,2 літра на добу).

*Кларитроміцин.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні його у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакодинаміка»). Отже, пацієнтам, що приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Аторвакор® 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 Аторвакор® з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром порівняно із застосуванням тільки препарату Аторвакор® (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому пацієнтам, що приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапревір, слід уникати одночасного застосування препарату Аторвакор®. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, що приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Аторвакор® не повинна перевищувати 20 мг та застосовуватись 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 препарату Аторвакор® не повинна перевищувати 40 мг, також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу стану пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Аторвакор® у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакодинаміка»). Отже, щодо пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід проявляти обережність, 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 його в дозі 10 мг з циклоспорином у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакодинаміка»). Слід уникати одночасного застосування препарату

Аторвакор® та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських засобів, що взаємодіють, подано у таблиці 3 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

Таблиця 3. 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 (телапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та в 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) 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 із підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Аторвакор® 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, Аторвакор® слід застосовувати з обережністю при сумісному призначенні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

*Циметидин.* Під час досліджень 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 в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

*Колестипол.* Концентрація аторвастатину в 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 застосування аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину в плазмі крові.

*Інгібітори транспортних білків.* Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано знизити дозу та провести клінічний моніторинг ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

*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 разі застосування інших статинів, 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. Пацієнти потребують ретельного нагляду, може бути потрібне тимчасове припинення лікування аторвастатином.

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

*Пероральні контрацептиви.* Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакодинаміка»). Це підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає Аторвакор®.

*Варфарин.* Аторвакор® не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні пацієнтам, які отримували довготривале лікування варфарином.

*Колхіцин.* При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, в 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 супроводжується клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

## **Особливості застосування**

### *Скелетні м'язи*

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

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричинює міопатію, що визначається болями у м'язах або слабкістю м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) в понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СУРЗА4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується такими ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці, які зберігаються незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротичну 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 симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому препарату Аторвакор®. Лікування препаратом слід припинити у разі 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 телапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, в тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимикотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препаратом Аторвакор® та похідними фіброєвої кислоти, еритроміцином, кларитроміцином, комбінаціями саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіром, комбінацією фосампренавір + ритонавір, антимикотиками групи азолів або ліпідомодифікуючими дозами ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно стежити за станом пацієнтів щодо будь-яких симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом періодів титрування дози у бік збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримувальних доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатись потреба періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

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

Терапію препаратом Аторвакор® слід тимчасово припинити або повністю відмінити будь-якому пацієнту з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або за наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжкої гострої інфекції, гіпотензії, хірургічної операції, травми, тяжких метаболічних, ендокринних та електролітичних розладів, а також неконтрольованих 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. Може розвинути стійке підвищення сироваткових трансаміназ (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі нормального діапазону).

Перед тим як розпочинати терапію препаратом Аторвакор®, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та робити аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у

пацієнтів, що приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У разі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування препарату Аторвакор® необхідно негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Аторвакор® слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Аторвакор® 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 в сироватці натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, в тому числі й аторвастатину.

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

Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати Аторвакор® пацієнтам літнього віку.

### *Печінкова недостатність*

Аторвакор® протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, включно зі стійким підвищенням рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

### *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 (креатинкінази) при:

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

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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та у разі 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 (верхню межу норми) більш ніж у 5 разів), лікування починати не слід.

#### *Вимірювання рівня креатинінази*

Рівень креатинінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити розшифрування результатів. Якщо на вихідному 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 разі 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 чи 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 разі встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

#### *Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами*

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть бути потужні інгібітори СYP3A4 чи 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 гемфіброзілом та іншими похідними фіброєвої кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатії. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від такого лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину в плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі 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.

### *Наповнювачі*

До складу препарату Аторвакор® входить сорбіт. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Терапія ліпідомодифікуючими 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 з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Аторвакор® можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

### *Обмеження застосування*

Аторвакор® 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**

Має дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

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

#### *Вагітність*

Аторвакор® протипоказаний вагітним та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним. Аторвакор® можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють, та якщо вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла в період лікування препаратом Аторвакор®, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та

відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату під час вагітності.

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

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину під час вагітності не проводилось. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії внаслідок дії 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/мертвонародження не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. Однак це дослідження могло тільки виключити 3 – 4-кратне підвищення ризику вроджених аномалій розвитку плода порівняно з фоновою частотою. 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 людини, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає в грудне молоко жінки. Оскільки статини потенційно здатні викликати серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному вигодуванні, жінкам, які потребують лікування препаратом Аторвакор®, не слід годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

### **Спосіб застосування та дози**

*Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) та змішана дисліпідемія (тип IIa та IIb за класифікацією Фредріксона)*

Рекомендована початкова доза препарату Аторвакор® становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, що потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапію можна розпочинати із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату Аторвакор® знаходиться у межах від 10 до 80 мг один раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальні дози

препарату Аторвакор® підбирають індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Аторвакор® 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 препарату Аторвакор® 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 препарату Аторвакор® для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Аторвакор® слід використовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування не доступні.

#### *Одночасна гіполіпідемічна терапія*

Аторвакор® можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом використовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

#### *Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок*

Захворювання нирок не впливає ні на концентрацію в плазмі, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Аторвакор®; 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 препаратом Аторвакор® пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Аторвакор® слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, що приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Пацієнтам, що приймають

кларитроміцин, ітраконазол, та пацієнтам з ВІЛ, що приймають у комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу препарату Аторвакор® слід обмежити дозою 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Аторвакор®. Для пацієнтів, що приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом Аторвакор® слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Аторвакор® (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## **Діти**

Безпечність та ефективність застосування аторвастатину пацієнтам віком 10 – 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією вивчали в контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців за участю хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до такого у пацієнтів, що отримували плацебо. 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 понад за 20 мг. У цьому вузькому контрольованому 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 аторвастатином (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Аторвастатин не досліджувався в контрольованих клінічних дослідженнях, які б включали пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років.

Клінічна ефективність препарату в дозах до 80 мг/добу протягом 1 року була оцінена в неконтрольованому дослідженні у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## **Передозування**

## **Побічні реакції**



П'ять найбільш поширених небажаних реакцій у пацієнтів при лікуванні аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату: міалгія, діарея, нудота, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та печінкових ферментів.

Також спостерігалися такі побічні реакції: назофарингіт, артралгія, діарея, біль у кінцівках, інфекція сечовивідних шляхів, диспепсія, м'язові спазми, безсоння, фаринголарингеальний біль.

До інших небажаних реакцій належать:

*з боку психіки: кошмарні сновидіння;*

*з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах;*

*з боку сечостатевої системи: лейкоцитурія;*

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

*з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферичні нейропатії;*

*з боку шлунково-кишкового тракту: запор, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, блювання, відрижка, панкреатит, гепатит, холестаза;*

*з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: м'язово-скелетний біль, біль у суглобах, набрякання суглобів, біль у спині, біль у шиї, підвищена втомлюваність м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);*

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

*з боку печінки та жовчного міхура: печінкова недостатність;*

*з боку шкіри та сполучної тканини: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, 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: біль у горлі та гортані, носова кровотеча;*

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

*з боку імунної системи:* алергічні реакції, анафілаксія;

*з боку органів зору:* затьмарення зору, нечіткість зору, порушення зору;

*загальні порушення:* відчуття нездужання, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пірексія;

*зміни результатів лабораторних аналізів:* відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові, 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 слабо вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або лікування. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів.

Спостерігалось зростання активності креатинкінази сироватки, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідних шляхів, цукровий діабет, інсульт.

Досвід постреєстраційного застосування аторвастатину.

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

До небажаних реакцій, пов'язаних з лікуванням аторвастатином, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать такі реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (в тому числі ексудативна мультиформна 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.

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

Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (такі як 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 і не належали до категорії серйозних небажаних реакцій. Такі прояви були оборотними після припинення прийому статинів і мали різний час до початку прояву симптому (від 1 дня до декількох років) та до 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.

*Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія.

*Порушення функції імунної системи:* алергічні реакції, анафілаксія (в тому числі анафілактичний шок).

*Порушення метаболізму та харчування:* збільшення маси тіла.

*Порушення функції нервової системи:* головний біль, гіпестезія, дисгевзія.

*Розлади шлунково-кишкового тракту:* біль у животі.

*Порушення функції органів слуху та лабіринту:* шум у вухах.

*Шкіра та підшкірна тканина:* кропив'янка.

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

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

*Зміни результатів лабораторних аналізів:* підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

### **Термін придатності**

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

### **Джерело інструкції**

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