

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Аторис®**

**(Atoris®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* аторвастатин;

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

*допоміжні речовини:*

*10 мг, 20 мг:* повідон, натрію лаурилсульфат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

*оболонка:* тальк, спирт полівініловий, макрогол 3000, титану діоксид (Е 171);

*40 мг:* повідон, натрію лаурилсульфат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кросповідон, магнію стеарат;

*оболонка:* гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі, круглі, трохи випуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ С10А А05.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Препарат містить активну речовину аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМК-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Тригліцериди та холестерин у печінці вбудовуються у молекули ліпопротеїнів дуже низької

щільності (ЛПДНЩ), надходять до плазми крові і транспортуються до периферичних тканин. Ліпопротеїн низької щільності (ЛПНЩ) утворюється з ЛПДНЩ і катаболізується, головним чином, шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори).

Аторвастатин знижує концентрації холестерину у плазмі крові та ліпопротеїну у сироватці крові шляхом інгібування ГМК-КоА-редуктази, а згодом – біосинтезу холестерину у печінці, а також збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ.

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ та число частинок ЛПНЩ. Аторвастатин спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин ефективно знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, а це група, яка не завжди реагувала на терапію гіполіпідемічними засобами.

Крім впливу на ліпіди плазми, аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. Він пригнічує синтез ізопреноїдів – речовин, які діють як фактори росту на проліферацію клітин гладких м'язів судин, зменшує в'язкість плазми й активність деяких факторів коагуляції та агрегації. Завдяки такій дії він покращує гемодинаміку і сприяє нормалізації процесів коагуляції крові. Крім того, інгібітори ГМК-КоА-редуктази впливають на метаболізм макрофагів і, таким чином, пригнічують їх активацію, що зменшує ризик розриву атеросклеротичних бляшок.

Було доведено, що аторвастатин знижує концентрації загального холестерину (30–46 %), ХС ЛПНЩ (41–61 %), аполіпопротеїну В (34–50 %) та тригліцеридів (14–33 %), спричинюючи варіабельне підвищення рівня ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А в ході дослідження, в якому вивчалася дозозалежність його ефекту. Ці результати узгоджуються з даними щодо хворих з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

Було доведено, що зниження рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ та аполіпопротеїну В зменшує ризик серцево-судинних ускладнень та смертність від серцево-судинних захворювань.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому і досягає максимальної концентрації у плазмі через 1–2 години. Рівень поглинання та концентрація аторвастатину в плазмі крові залежить від дози аторвастатину. Біодоступність аторвастатину у формі таблеток в порівнянні з розчином становить 95 та 99 % відповідно. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 12–14 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМК-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Низька системна біодоступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлункового тракту та біотрансформацією під час первинного проходження через печінку.

#### Розподіл

Середній об'єм розподілу аторвастатину дорівнює приблизно 381 л. Зв'язування з білками плазми крові становить  $\geq 98$  %. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити.

#### Метаболізм

Аторвастатин значною мірою метаболізується, утворюючи при цьому орто- і парагідроксильовані похідні та різні продукти b-окиснення. *In vitro* орто- і парагідроксильовані метаболіти проявляють інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази, еквівалентну дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів.

### Виділення

Аторвастатин та його метаболіти головним чином виводяться з жовчю після печінкової та/або позапечінкової біотрансформації, однак не зазнають шлунково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину у людей становить приблизно 14 годин. Інгібуюча активність відносно ГМГ-КоА-редуктази зберігається протягом 20–30 годин через присутність активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, органічного аніон-транспортуючого поліпептиду 1B1 (OATP1B1) та 1B3 (OATP1B3). Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат білка резистентності до лікарських засобів 1 (MDR1) та білка резистентності до раку молочної залози (BCRP), який може обмежувати кишкове всмоктування та жовчний кліренс аторвастатину.

-

### Популяції пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у здорових добровольців літнього віку (віком  $\geq 65$  років) вища, ніж у молодших, тоді як гіполіпідемічні ефекти були порівнянними з такими, що спостерігалися у молодих пацієнтів.

#### *Діти*

Уявний кліренс при пероральному прийомі аторвастатину в дітей виявився подібним до кліренсу в дорослої людини при масштабуванні алометрично за масою тіла, оскільки маса тіла була єдиною значною коваріатою в популяційній фармакокінетичній моделі аторвастатину із даними, які включали дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (у віці від 6 до 17 років).

#### *Стать*

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{\max}$ ) вища приблизно на 20 %, а площа під кривою (AUC) нижча на 10 %). Проте ці розбіжності не мають клінічного значення, а гіполіпідемічний ефект препарату у чоловіків та жінок майже однаковий.

#### *Ниркова недостатність*

Захворювання нирок не впливає на концентрацію в плазмі крові чи гіполіпідемічні ефекти аторвастатину та його активних метаболітів.

Гемодіаліз. Незважаючи на те, що за участю пацієнтів з термінальною стадією захворювання

нирок дослідження не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс препарату, оскільки аторвастатин інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

### *Печінкова недостатність*

Концентрація аторвастатину у плазмі крові помітно підвищена у пацієнтів із хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників  $C_{\max}$  та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю.

У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення показників  $C_{\max}$  та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### *Запобігання серцево-судинним захворюванням*

Дорослим пацієнтам без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця (ІХС), але з декількома факторами ризику ІХС, такими як літній вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ІХС у сімейному анамнезі, препарат показаний для:

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

Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ІХС, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат показаний для:

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

Пацієнтам з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця препарат показаний для:

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

### *Гіперліпідемія*

- Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія (тип IIa та IIb за класифікацією Фредріксона). Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).
- Гіпертригліцеридемія (тип IV за класифікацією Фредріксона). Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці.
- Первинна дисбеталіпопротеїнемія (тип III за класифікацією Фредріксона). Для лікування пацієнтів у разі, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Для зменшення загального холестерину та ХС ЛПНЩ як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.
- Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років). Як доповнення до дієти для зменшення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається  $\geq 190$  мг/дл ( $\approx 4,91$  ммоль/л) або

б) холестерин ЛПНЩ  $\geq 160$  мг/дл ( $\approx 4,14$  ммоль/л) та:

- у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
- два або більше інших фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату.
- Захворювання печінки в гострій фазі або стійке підвищення (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 рази або більше.
- Препарат протипоказаний вагітним, жінкам які годують груддю, та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Лікування противірусними препаратами глекапревір/пібрентасвір проти гепатиту С .

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

#### Вплив на аторвастатин лікарських засобів, які приймають одночасно

Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) та є субстратом для транспортних білків, наприклад печінкового переносника OATP1B1. Одночасний прийом

лікарських засобів, які є інгібіторами СYP3A4 або транспортними білками, може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові та до збільшення ризику міопатії. Цей ризик також може зрости при одночасному прийомі аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які можуть спричинити міопатію, такими як циклоспорин, фібрати, нікотинова кислота або інгібітори цитохрому P450 3A4 (наприклад еритроміцин, азольні протигрибкові препарати) (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Інгібітори СYP3A4*

Відомо, що потужні інгібітори СYP3A4 призводять до значного підвищення концентрації аторвастатину (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Слід за можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом деякими противірусними засобами, що використовуються для лікування гепатиту С (наприклад, елбасвір/гразопревір) та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром тощо). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування менших (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 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів 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 доцільність призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

### *Стимулятори СYP3A4*

Одночасний прийом аторвастатину зі стимуляторами цитохрому P450 3A (наприклад з ефавіренцом, рифампіном, звіробоем) може призвести до нестійкого зниження концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Завдяки механізму подвійної взаємодії рифампіну (стимулювання цитохрому P450 3A та інгібування печінкового переносника OATP1B1) одночасний прийом аторвастатину та рифампіну рекомендований, оскільки прийом аторвастатину через великий проміжок часу після рифампіну пов'язується зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Однак вплив рифампіну на концентрації аторвастатину у клітинах печінки невідомий, і за неможливості уникнути одночасного прийому слід уважно спостерігати за ефективністю лікування пацієнта.

### *Азитроміцин*

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

### *Інгібітори транспортних білків*

Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). 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 1).

Не рекомендується застосовувати аторвастатин пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином (див. «Особливості застосування»).

#### *Гемфіброзил/ похідні фібринової кислоти*

Застосування фібратів як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Ризик таких подій може бути підвищений при одночасному прийомі похідних фібринової кислоти та аторвастатину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід застосовувати найнижчу дозу аторвастатину для досягнення терапевтичної дози та контролювати належним чином стан пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *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.

#### *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.

#### *Фузидова кислота*

Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у разі застосування 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. Пацієнти потребують пильного нагляду, може бути потрібне тимчасове припинення лікування аторвастатином.

#### *Колхіцин*

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

#### Вплив аторвастатину на лікарські засоби, які приймають одночасно

##### *Дигоксин*

При одночасному застосуванні багаторазових доз препарату 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 призводило до підвищення концентрації норетистерону та етинілестрадіолу в плазмі крові. Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає аторвастатин.

### Варфарин

В клінічному дослідженні у пацієнтів, які проходили довготривале лікування варфарином, одночасне застосування 80 мг аторвастатину щоденно з варфарином призводило до невеликого зменшення (близько 1,7 секунди) протромбінового часу протягом перших 4 днів терапії, однак цей показник повертався до норми протягом наступних 15 днів лікування аторвастатином. Хоча повідомлялося лише про дуже рідкісні випадки клінічно значущих антикоагулянтних взаємодій, перш ніж почати терапію аторвастатином, пацієнтам, які приймають антикоагулянти кумарину та досить часто на початку терапії необхідно визначити протромбіновий час для підтвердження відсутності суттєвої зміни показника. Як тільки стабільний протромбіновий час було зафіксовано, показник можна контролювати з інтервалами, які зазвичай рекомендуються для пацієнтів, що приймають антикоагулянти кумарину. У разі припинення терапії або зміни дози аторвастатину дану процедуру слід повторювати. У пацієнтів, які не приймали антикоагулянти, терапія аторвастатином не була пов'язана з кровотечею або зі змінами протромбінового часу.

Таблиця 1

Вплив лікарських засобів, які приймають одночасно, на фармакокінетику аторвастатину

| Одночасно застосовувані препарати та режим дозування                                              | Аторвастатин                                                  |                                 |                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                   | Доза (мг)                                                     | Співвідношення AUC <sup>1</sup> | Клінічні рекомендації <sup>2</sup>                                                                                                                 |
| Глекапревір 400 мг 1 раз на добу/<br>Пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу,<br>7 днів                 | 10 мг 1 раз на добу<br>протягом<br>7 днів                     | 8,3                             | Одночасне застосування з препаратами, що містять глекапревір або пібрентасвір, протипоказане (див. «Протипоказання»).                              |
| Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу,<br>стабільна доза                                                     | 10 мг 1 раз на добу<br>впродовж 28 днів                       | 8,7                             | Якщо одночасне введення аторвастатину необхідне, доза не повинна перевищувати 10 мг щодня.<br>Рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів. |
| Типранавір 500 мг 2 рази на добу/<br>ритонавір 200 мг 2 рази на добу,<br>8 днів (з 14 по 21 день) | 40 мг 1 раз на день,<br>10 мг разова доза<br>впродовж 20 днів | 9,4                             |                                                                                                                                                    |
| Телапревір 750 мг кожні 8 годин,<br>10 днів                                                       | 20 мг разова доза                                             | 7,9                             |                                                                                                                                                    |



|                                                                                                                                                                                |                                         |      |                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лопінавір 400 мг 2 рази на добу/<br>ритонавір 100 мг 2 рази на добу,<br>14 днів                                                                                                | 40 мг 1 раз на добу<br>впродовж 4 днів  | 5,9  | Якщо одночасне<br>введення<br>аторвастатину<br>необхідне,<br>рекомендується<br>зменшити<br>підтримувальні дози<br>аторвастатину. При<br>дозуванні понад 20 мг<br>рекомендується<br>проводити клінічний<br>моніторинг стану<br>пацієнтів. |
| Кларитроміцин 500 мг 2 рази на<br>добу, 9 днів                                                                                                                                 | 80 мг 1 раз на добу<br>впродовж 8 днів  | 4,5  |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Саквінавір 400 мг 2 рази на добу/<br>ритонавір 300 мг 2 рази на добу 5-7<br>днів, на 8 день збільшити дозу до<br>400 мг, 4-18 днів, через 30 хв після<br>прийому аторвастатину | 40 мг 1 раз на добу<br>впродовж 4 днів  | 3,9  | Якщо одночасне<br>введення<br>аторвастатину<br>необхідне,<br>рекомендується<br>зменшити<br>підтримувальні дози<br>аторвастатину. При<br>дозуванні понад 40                                                                               |
| Дарунавір 300 мг 2 рази на добу/<br>ритонавір 100 мг 2 рази на добу,<br>9 днів                                                                                                 | 10 мг 1 раз на добу<br>впродовж 4 днів  | 3,4  | мг рекомендується<br>проводити клінічний<br>моніторинг стану<br>пацієнтів.                                                                                                                                                               |
| Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу,<br>4 дні                                                                                                                                     | 40 мг разова доза                       | 3,3  |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Фосампренавір 700 мг 2 рази на<br>добу/ ритонавір 100 мг 2 рази на<br>добу, 14 днів                                                                                            | 10 мг 1 раз на добу<br>впродовж 4 днів  | 2,5  |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Фосампренавір 1400 мг 2 рази на<br>добу, 14 днів                                                                                                                               | 10 мг 1 раз на добу<br>впродовж 4 днів  | 2,3  |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Елбасвір 50 мг 1 раз на добу/<br>Гразопревір 200 мг 1 раз на добу,<br>13 днів                                                                                                  | 10 мг одноразово                        | 1,95 | Доза аторвастатину<br>не повинна<br>перевищувати добову<br>дозу 20 мг під час<br>одночасного прийому<br>з препаратами, що<br>містять елбасвір або<br>гразопревір                                                                         |
| Летермовір 480 мг одноразово,<br>10 днів                                                                                                                                       | 20 мг одноразово                        | 3,29 | Доза аторвастатину<br>не повинна<br>перевищувати добову<br>дозу 20 мг під час<br>одночасного прийому<br>з препаратами, що<br>містять летермовір.                                                                                         |
| Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу,<br>14 днів                                                                                                                                  | 10 мг 1 раз на добу<br>впродовж 28 днів | 1,74 | Специфічних<br>рекомендацій немає.                                                                                                                                                                                                       |
| Грейпфрутовий сік <sup>3</sup> 240 мл 1 раз на<br>добу                                                                                                                         | 40 мг разова доза                       | 1,37 | Одночасний прийом<br>великих кількостей<br>грейпфрутового соку<br>та аторвастатину не<br>рекомендується.                                                                                                                                 |

|                                                                                                                      |                                        |                   |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів                                                                              | 40 мг разова доза                      | 1,51              | Після ініціювання або коригування дози дилтіазему рекомендований відповідний клінічний моніторинг стану пацієнтів. |
| Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів                                                                            | 10 мг разова доза                      | 1,33              | Рекомендується знизити максимальну дозу та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів                          |
| Амлодипін 10 мг, разова доза                                                                                         | 80 мг разова доза                      | 1,18              | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Циметидин 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні                                                                             | 10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів  | 1                 | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Колестипол 10 г 2 рази на добу, 28 тижнів                                                                            | 40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів | 0,74 <sup>4</sup> | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Суспензія антацидного препарату <sup>5</sup> , що містить магній та алюмінію гідроксид 30 мл 4 рази на добу, 17 днів | 10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів   | 0,66              | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів                                                                              | 10 мг впродовж 3 днів                  | 0,59              | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні)                                                     | 40 мг разова доза                      | 1,12              | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами)                                                              | 40 мг разова доза                      | 0,20              | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів                                                                            | 40 мг разова доза                      | 1,35              | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів                                                                              | 40 мг разова доза                      | 1,03              | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |
| Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів                                                                             | 40 мг разова доза                      | 2,3               | Специфічних рекомендацій немає.                                                                                    |

<sup>1</sup> Показник співвідношення між випадками застосування комбінації препаратів з аторвастатином та монотерапії аторвастатином.

<sup>2</sup> Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

<sup>3</sup> Містить один або декілька компонентів, що інгібують CYP3 A4, і можуть збільшити концентрацію лікарських засобів в плазмі крові. Вживання однієї 240 мл склянки грейпфрутового соку також призвело до зниження на 20,4 % AUC активного ортогідрокси метаболіту. Велика кількість грейпфрутового соку (понад 1,2 л на добу протягом 5 днів) збільшувала AUC аторвастатину в 2,5 рази та AUC активних інгібіторів ГМК-КоА-редуктази (аторвастатину та метаболітів) в 1,3 раза.

<sup>4</sup> Поодинокий зразок, взятий через 8-16 год після прийому дози препарату.

<sup>5</sup> Супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 % але при цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику лікарських засобів, які приймають одночасно

| Аторвастатин                         | Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування                                        |                                 |                                                                |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                      | Препарат/доза (мг)                                                                                  | Співвідношення AUC <sup>1</sup> | Клінічні рекомендації                                          |
| 80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів | Антипірин, 600 мг 1 раз на добу                                                                     | - <sup>2</sup>                  | Специфічних рекомендацій немає.                                |
| 80 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів | Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів                                                             | 1,15                            | Рекомендується проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. |
| 40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів | Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці<br>- норетистерон 1 мг<br>- етинілестрадіол 35 мкг | 1,28<br>1,19                    | Специфічних рекомендацій немає.                                |
| 80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів | Феназон 600 мг одноразова доза <sup>3</sup>                                                         | 1,03                            | Специфічних рекомендацій немає.                                |
| 10 мг 1 раз на добу                  | Типранавір 500 мг 2 рази на добу/<br>ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів                        | 1,08                            | Специфічних рекомендацій немає.                                |
| 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів  | Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів                                                       | 0,73                            | Специфічних рекомендацій немає.                                |
| 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                       | 0,99                            | Специфічних рекомендацій немає.                                |

<sup>1</sup> Показник співвідношення між випадками застосування комбінації препаратів з аторвастатином та монотерапії аторвастатином.

<sup>2</sup> аторвастатин не впливає на фармакокінетику антипірину, взаємодії з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються за допомогою тих самих ізомічних цитохромів, не очікуються.

<sup>3</sup> При одночасному застосуванні декількох доз аторвастатину та феназону зміни кліренсу феназону незначні або не виявлені.

### **Особливості застосування.**

#### *Порушення функції печінки*

Перед тим як розпочинати терапію препаратом, рекомендується отримати результати аналізів щодо визначення показників ферментів печінки та проводити аналізи періодично після цього. Пацієнтам, у яких виникають симптоми, що свідчать про ураження печінки, потрібно проводити аналіз функції печінки. Пацієнтам, у яких підвищується рівень трансаміназ, слід контролювати функції печінки доти, доки аномалії не будуть усунені. Якщо відбувається стійке підвищення рівнів сироваткових трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше рази від верхньої межі нормального діапазону (ULN), рекомендується припинити лікування препаратом (див. розділ «Побічні реакції»).

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки.

#### *Запобігання інсульту шляхом різкого зниження рівнів холестерину (SPARCL)*

Повідомлялося, що при післяопераційному аналізі підтипів інсульту у пацієнтів без ішемічної хвороби серця (ІХС) з нещодавно перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) спостерігався більш високий рівень геморагічного інсульту при прийомі аторвастатину у дозі 80 мг в порівнянні з групою плацебо. Підвищений ризик був особливо відзначений у пацієнтів із попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом під час включення у дослідження. Для пацієнтів з попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом баланс ризику та переваг при прийомі аторвастатину у дозі 80 мг не визначений, тому перед початком лікування необхідно ретельно проаналізувати потенційний ризик геморагічного інсульту.

#### *Скелетні м'язи*

Аторвастатин, як і інші інгібітори ГМК-КоА-редуктази, в окремих випадках може впливати на скелетну мускулатуру і спричинити міалгію, міозит та міопатію, які можуть прогресувати до рабдоміолізу – потенційно небезпечного для життя стану, що характеризується помітно підвищеним вмістом креатинкінази (КК) (> 10 разів вище за норму), міоглобінемією та міоглобінурією, які можуть призвести до ниркової недостатності.

#### До початку лікування

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

- порушенні функції нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м'язової системи у 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;

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

Підвищенні рівня препарату у плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та застосування особливим групам пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами (див. розділ «Фармакокінетика».)

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів.

Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у

5 разів), лікування починати не слід.

### *Вимірювання рівня креатинінази*

Рівень КК не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити оброблення 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 препаратами*

Ризик розвитку рабдоміолізу збільшується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, які можуть збільшити концентрацію у плазмі крові аторвастатину, наприклад такі потужні інгібітори СYP3A4 або транспортні білки (наприклад, циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стрипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, позаконазол та інгібітори ВІЛ-протеази, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір, типранавір/ритонавір тощо). Ризик виникнення міопатії також може бути підвищений при одночасному застосуванні гемфіброзилу та інших похідних фібринової кислоти, противірусних препаратів для лікування гепатиту С (ВГС) (боцепревір, телапревір, елбасвір/гразопревір), еритроміцину, ніацину або езетимібу. За можливості замість цих лікарських засобів слід розглядати альтернативні (не взаємодіючі) методи лікування.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики їх одночасного застосування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, 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 та проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аторвастатин не слід застосовувати разом із системними препаратами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, для яких лікування фузидовою кислотою вважається важливим, терапію статинами потрібно припинити протягом всього періоду лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про рабдоміоліз (включаючи деякі летальні випадки) у пацієнтів, які одночасно отримували фузидову кислоту та статини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря при виникненні ознак м'язової слабкості, болю або чутливості.

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

У виняткових випадках, коли необхідна тривала терапія фузидовою кислотою, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, можливість одночасного застосування аторвастатину та фузидової кислоти слід розглядати у кожному конкретному випадку та проводити під постійним медичним наглядом.

Були дуже рідкісні повідомлення про імунно-опосередковану некротизуючу міопатію (IMNM) під час або після лікування деякими статинами. Клінічно IMNM характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів та підвищеною сироватковою креатинкіназою, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами.

#### *Інтерстиціальне захворювання легень*

У разі застосування деяких статинів повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалому лікуванні (див. розділ «Побічні реакції»). Особливості прояву можуть включати диспное, сухий кашель та погіршення загального стану здоров'я (втом, втрата маси тіла та підвищення температури). Якщо є підозра, що у пацієнта розвивається інтерстиціальне захворювання легень, лікування статином необхідно припинити.

#### *Педіатрична популяція*

У трирічному дослідженні, заснованому на оцінці загального розвитку за шкалою Таннера та вимірюванням зросту та маси тіла, не спостерігалось клінічно значущого впливу на загальний та статевий розвиток (див. «Побічні реакції»).

#### *Цукровий діабет*

Деякі дані свідчать про те, що статини як клас підвищують рівень HbA1c та глюкози у сироватці крові і у деяких пацієнтів з високим ризиком виникнення діабету можуть спричинити такий рівень гіперглікемії, при якому доречним є відповідне лікування діабету. Однак цей ризик переважається зниженням судинного ризику внаслідок застосування статинів і тому не є підставою для припинення лікування статинами. Згідно з державними стандартами, потрібно проводити клінічний та біохімічний моніторинг пацієнтів групи ризику (рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 моль/л, індекс маси тіла  $> 30 \text{ кг/м}^2$ , підвищений рівень тригліцеридів, гіпертензія).

#### *Допоміжні речовини*

До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не слід його застосовувати.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Жінки репродуктивного віку

Під час лікування жінкам репродуктивного віку слід застосовувати належні засоби контрацепції (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування аторвастатином пацієнтка вирішить завагітніти, вона повинна припинити прийом препарату не пізніше ніж за місяць до настання запланованої вагітності.

#### Вагітність

Аторис® протипоказаний під час вагітності, оскільки не встановлена безпека прийому і немає контрольованих досліджень застосування аторвастатину вагітним жінкам. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Дослідження на тваринах показали токсичний вплив на репродуктивну функцію.

Лікування аторвастатином може зменшити внутрішньоутробний рівень мевалонату, необхідний для біосинтезу холестерину. 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.

Тому аторвастатин не повинні застосовувати вагітні та жінки, які планують або підозрюють вагітність. Лікування препаратом Аторис® слід припинити під час вагітності або доки не буде встановлено, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

#### Період годування груддю

Невідомо, чи проникає аторвастатин та його метаболіти у грудне молоко людини, однак відомо, що невелика кількість аторвастатину або його метаболітів потрапляє у молоко щурів. Оскільки існує потенційний ризик виникнення серйозних побічних ефектів, жінки, що приймають препарат Аторис®, повинні припинити годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Аторвастатин протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

#### Фертильність

При дослідженні на тваринах аторвастатин не впливав на фертильність самців чи самиць.

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

Немає повідомлень про вплив аторвастатину на здатність керувати автомобілем і використовувати технічні пристрої. Але під час застосування препарату деякі пацієнти можуть відчувати запаморочення та судими м'язів. Тому під час лікування слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Дозування

До початку лікування препаратом Аторис® слід визначити рівень гіперхолестеринемії та контролювати дотримання відповідної дієти, фізичні навантаження, зменшення маси тіла у пацієнтів із ожирінням та лікування інших основних медичних проблем пацієнтів. При прийомі препарату Аторис® пацієнт повинен дотримуватися стандартної дієти, яка знижує рівень холестерину.

### *Гіперліпідемія і змішана дисліпідемія*

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапію можна розпочинати із дозування 40 мг 1 раз на добу.

Діапазон дозування лікарського засобу становить від 10 мг до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від рівня ХС ЛПНЩ, мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату слід контролювати рівні ліпідів протягом 2-4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

### *Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком від 10 до 17 років)*

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг/добу, звичайний діапазон доз становить від 10 мг до 20 мг перорально 1 раз на добу. Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Терапевтична відповідь проявляється протягом 2-4 тижнів та підтримується під час довготривалої терапії. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

### *Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія*

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

### *Одночасна гіполіпідемічна терапія*

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

### *Порушення функції нирок*

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

### *Печінкова недостатність*

Аторис® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції печінки (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). Аторис® протипоказаний пацієнтам



із захворюванням печінки в гострій фазі (див. розділ «Протипоказання»).

### Застосування в комбінації з іншими лікарськими засобами

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

### Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів віком понад 70 років при застосуванні рекомендованих доз аторвастатину ефективність та безпеку терапії слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

### Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

У пацієнтів, які одночасно з аторвастатином приймають противірусні засоби від гепатиту С елбасвір/гразопревір або летермовір для профілактики цитомегаловірусної інфекції, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується застосовувати аторвастатин пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти.*

### Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Для пацієнтів віком від 10 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг на добу (див. «Фармакодинаміка»). Дозу можна збільшити до 80 мг на добу відповідно до реакції та переносимості. Дози слід розраховувати індивідуально відповідно до мети терапії. Коригування слід проводити з інтервалом у 4 тижні або більше. Титування дози до 80 мг на добу підтверджується даними досліджень у дорослих та обмеженими клінічними даними досліджень у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (див. «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Дані щодо безпеки та ефективності у дітей віком від 6 до 10 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією отримані з відкритих досліджень. Аторвастатин не застосовувати для лікування пацієнтів віком до 10 років (див. «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»). Для пацієнтів цієї групи більш доцільною може бути інша фармацевтична форма/дозування.

Повідомляли про дослідження клінічної ефективності застосування аторвастатину в дозах до 80 мг/добу протягом 1 року пацієнтам із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія»).

### **Передозування.**

Специфічного лікування передозування препаратом немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності застосовувати підтримувальні заходи. Необхідно провести аналізи функції печінки та контролювати рівень КК у сироватці крові. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного підвищення кліренсу препарату за допомогою гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

У зв'язку з тим, що клінічні дослідження проводять у різних умовах, частоту виникнення небажаних реакцій, що спостерігаються під час клінічних досліджень лікарського засобу, не можна безпосередньо порівнювати з показниками, отриманими під час клінічних досліджень іншого препарату, та вони можуть не відповідати показникам частоти, що спостерігаються у клінічній практиці.

Згідно з інформацією клінічних досліджень, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, найчастіше спостерігалися такі небажані реакції, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою, вищою ( $\geq 2\%$ ) ніж у групі плацебо: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

Найбільш частими побічними реакціями ( $\geq 2\%$  порівняно з плацебо) незалежно від причини, у пацієнтів, які отримували плацебо у дослідженнях ( $n = 8755$ ), були: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %) та інфекція сечовивідних шляхів (5,7 %).

Таблиця 3

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

| Небажана реакція             | Будь-яка доза<br>N=8755 | 10 мг<br>N=3908 | 20 мг<br>N=188 | 40 мг<br>N=604 | 80 мг<br>N=4055 | Плацебо<br>N=7311 |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|
| Назофарингіт                 | 8,3                     | 12,9            | 5,3            | 7              | 4,2             | 8,2               |
| Артралгія                    | 6,9                     | 8,9             | 11,7           | 10,6           | 4,3             | 6,5               |
| Діарея                       | 6,8                     | 7,3             | 6,4            | 14,1           | 5,2             | 6,3               |
| Біль у кінцівках             | 6                       | 8,5             | 3,7            | 9,3            | 3,1             | 5,9               |
| Інфекція сечовивідних шляхів | 5,7                     | 6,9             | 6,4            | 8              | 4,1             | 5,6               |
| Диспепсія                    | 4,7                     | 5,9             | 3,2            | 6              | 3,3             | 4,3               |
| Нудота                       | 4                       | 3,7             | 3,7            | 7,1            | 3,8             | 3,5               |

|                           |     |     |     |     |     |     |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| М'язово-скелетний біль    | 3,8 | 5,2 | 3,2 | 5,1 | 2,3 | 3,6 |
| М'язові спазми            | 3,6 | 4,6 | 4,8 | 5,1 | 2,4 | 3   |
| Міалгія                   | 3,5 | 3,6 | 5,9 | 8,4 | 2,7 | 3,1 |
| Безсоння                  | 3   | 2,8 | 1,1 | 5,3 | 2,8 | 2,9 |
| Фаринголарингеальний біль | 2,3 | 3,9 | 1,6 | 2,8 | 0,7 | 2,1 |

До інших небажаних реакцій, про які повідомляли під час плацебо-контрольованих досліджень, належать:

*загальні порушення:* відчуття нездужання, пірексія;

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

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

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

*з боку нервової системи:* кошмарні сновидіння;

*з боку дихальної системи:* носова кровотеча;

*з боку шкіри та її придатків:* кропив'янка;

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

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

*з боку сечостатевої системи:* лейкоцитурія;

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

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

*Порушення функції нервової системи:* часто: головний біль; нечасто: запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; рідкісні: периферичні нейропатії.

*Порушення функції шлунково-кишкового тракту:* часто: запор; нечасто: панкреатит, блювання.

*Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто: біль у

суглобах, біль у спині; рідкісні: міопатія, міозит, рабдоміоліз.

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

*Порушення метаболізму та харчування:* нечасто: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

*Порушення функції печінки та жовчного міхура:* надзвичайно рідкісні: печінкова недостатність.

*Порушення з боку шкіри та сполучної тканини:* нечасто: шкірні висипання, свербіж, алопеція; рідкісні: ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

*Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часті: біль у горлі та гортані.

*Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи:* рідкісні: тромбоцитопенія.

*Розлади з боку імунної системи:* часто: алергічні реакції; надзвичайно рідкісні: анафілаксія.

*Розлади з боку органів зору:* нечасто: затуманення зору.

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

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

У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності креатинкінази сироватки крові, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази у ході клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалися рівні, що перевищували верхню межу норми більш ніж у 10 разів.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідного тракту, цукровий діабет, інсульт, підвищення активності трансаміназ сироватки крові (мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів), зростання активності креатин-кінази сироватки крові, цукровий діабет.

#### Досвід післяреєстраційного застосування

Протягом післяреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції надходили повідомлення 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 із лікуванням аторвастатином та зареєстрованих після виходу препарату на ринок, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у 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 некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Надходили рідкісні післяреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад часткова втрата пам'яті, забудькуватість, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Загалом реакції не відносились до категорії серйозних небажаних реакцій та 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 легень, особливо під час довгострокового лікування.

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

*Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи: тромбцитопенія.*

*Порушення функції імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія (у 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.*

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

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

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

*Педіатрична популяція*

Педіатричні пацієнти віком від 10 до 17 років, які отримували аторвастатин, мали профіль досвіду побічних реакцій, загалом подібний до профілю пацієнтів, які отримували плацебо. У

трирічному дослідженні, заснованому на оцінці загального розвитку за шкалою Таннера та

вимірюванням зросту та маси тіла, не спостерігалось клінічно значущого впливу на загальний та статевий розвиток. Профіль безпеки та переносимості у педіатричних пацієнтів був подібним до відомого профілю безпеки аторвастатину у дорослих пацієнтів.

База даних клінічної безпеки включає дані про безпеку 520 педіатричних пацієнтів, які отримували аторвастатин, серед яких 7 пацієнтів віком до 6 років, 121 пацієнт був у віковому діапазоні від 6 до 9 років, а 392 пацієнти - віком від 10 до 17 років. Виходячи з наявних даних, частота, тип та ступінь побічних реакцій у дітей подібні до дорослих.

#### Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення користі та ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

10 мг, 20 мг: 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці.

40 мг: по 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3, або по 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

KPKA, d.d., Ново место/KPKA, d.d., Novo mesto.

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

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.