

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**АТОРВАКОР®**  
**(ATORVAKOR)**

**Склад:**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію тригідрату 10,34 мг або 20,68 мг, в перерахуванні на 100 % безводну речовину аторвастатин 10 мг або 20 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат-сорбіт(кальцію карбонат (E 170), сорбіт (E 420))целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, поліетиленглікол(макрогол) 6000, коповідон, натрію кроскармелоза, тальк, магнію стеарат, Opadry II 85F18422 білий (спирт полівініловий, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171)).

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

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні препарати. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази.

Код АТС C10A A05.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності, аполіпопротеїну Б, тригліцеридів, з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільності у хворих із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип ІІа та ІІb) і підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (Фредриксонівський тип ІV) та хворих із дисбеталіпопротеїнемією (Фредриксонівський тип ІІІ) у випадках, коли дієта не забезпечує належного ефекту.

Для зниження рівня загального холестерину та Х-ЛНЩ у хворих з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, коли дієта й інші немедикаментозні засоби не забезпечують належного ефекту.

Пацієнтам без клінічних проявів серцево-судинних захворювань, з наявністю або відсутністю дисліпідемії, але які мають кілька факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень Х-ЛВЩ або наявність у сімейному анамнезі інформації про серцево-судинні хвороби в молодому віці з метою:

- зниження ризику фатальних проявів ішемічної хвороби серця і нефатального інфаркту міокарда;
- зниження ризику виникнення інсульту;
- зниження ризику виникнення стенокардії і необхідності виконання процедур реваскуляризації міокарда.

У пацієнтів з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин показаний для:

- зниження ризику розвитку нефатального інфаркту міокарда;
- зниження ризику розвитку фатального та нефатального інсульту;
- зниження ризику при проведенні процедур реваскуляризації;
- зниження ризику госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності
- зниження ризику виникнення стенокардії.

**Діти (10-17 років)**

Аторвакор<sup>®</sup> призначається як доповнення до дієти для зниження рівня загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності та аполіпопротеїну Б у хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період, віком від 10 до 17 років із гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, навіть за умови дотримання адекватної дієти, якщо:

а) рівень Х-ЛНЩ залишається  $\geq 1,9$  г/л або

б) рівень Х-ЛНЩ залишається  $\geq 1,6$  г/л та:

☐ у сімейному анамнезі має місце виникнення серцево-судинних захворювань у молодому віці;

□ у хворих дітей має місце два чи більше інших факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

### **Протипоказання.**

Аторвакор<sup>®</sup> протипоказаний пацієнтам при гіперчутливості до будь-якого компонента препарату, при захворюваннях печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в три чи більше разів, жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні методи контрацепції.

### **Спосіб застосування та дози.**

Перед початком терапії Аторвакором<sup>®</sup> необхідно спробувати домогтися контролю гіперхолестеринемії шляхом адекватної дієтотерапії, підвищеної фізичної активності, зниженням маси тіла у хворих з ожирінням та провести лікування інших супутніх захворювань.

Лікування проводять на фоні холестерин-знижуючої дієти. Препарат призначати у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня в один і той самий час, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримуючу дозу встановлювати індивідуально з урахуванням початкових рівнів холестерину ЛПНЩ, мети терапії та ефективності. Рекомендована початкова доза становить 10 мг. За необхідності дозу підвищують поступово з інтервалом 2-4 тижні і більше, контролюючи рівень ліпідів плазми крові. Максимальна добова доза становить 80 мг.

*Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) гіперліпідемія.* Достатньо приймати 10 мг одноразово щодня. Ефективність лікування стає помітною через 2 тижні, сягає максимуму на 4-му тижні. Ефект зберігається при тривалому лікуванні.

*Гомозиготна родинна гіперхолестеринемія.* У більшості випадків результат досягається застосуванням 80 мг Аторвакору<sup>®</sup> 1 раз на добу, при цьому холестерин ЛПНЩ може знижуватись від 18 % до 45 %.

*Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія у дітей віком 10-17 років.* Аторвакор<sup>®</sup> призначати у дозі 10 мг один раз на добу щодня. Максимальна доза становить 20 мг один раз на добу щодня. Доза може бути індивідуально підібрана відповідно до завдань терапії; корекція дози можлива з інтервалом 4 тижні і більше.

*Застосування для лікування пацієнтів із печінковою недостатністю.* Див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

*Застосування для лікування пацієнтів із нирковою недостатністю.* Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину чи зниження рівня Х-ЛНЩ у плазмі крові. Отже, немає потреби в корекції дози.

*Застосування для лікування літніх пацієнтів.* Різниця в безпеці, ефективності чи досягненні мети в лікуванні гіперхолестеринемії у літніх пацієнтів та пацієнтів інших вікових груп немає.

*Застосування у комбінації з іншими лікарськими засобами.* Якщо є необхідність одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину, доза аторвастатину не повинна перевищувати 10 мг (див. розділ «Особливості застосування» – вплив на скелетні м'язи, та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» – інгібіториперенесення).

### **Побічні реакції.**

Аторвакор<sup>®</sup> зазвичай добре переноситься. Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові.

*Порушення з боку обміну речовин:* гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія, збільшення маси тіла, цукровий діабет.

*Психічні розлади:* безсоння, нічні кошмари, депресія.

*Порушення з боку центральної нервової системи:* головний біль, периферична нейропатія, парестезія, гіпестезія, амнезія, запаморочення, дисгевзія, інсульт.

*Порушення з боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення:* біль у горлі та гортані, носова кровотеча.

*Порушення з боку травного тракту:* нудота, діарея, біль у животі, диспепсія, відрижка, запор, метеоризм, панкреатит, блювання.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи:* гепатит, холестатична жовтяниця, холестаза, печінкова недостатність.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* міалгія, міопатія, міозит, судоми м'язів, м'язові спазми, слабкість м'язів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля), рабдоміоліз, артралгія, набряки в суглобах, біль у шиї, біль у спині, біль у кінцівках.

*Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини:* алопеція, свербіж, висипи, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, бульозні висипи, кропив'янка.

*Порушення з боку репродуктивної системи:* розлади статевої функції, імпотенція

*Розлади репродуктивної системи та молочних залоз:* гінекомастія

*Порушення з боку сечовивідного тракту:* інфекція сечовивідного тракту

*З боку крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія.

*Порушення з боку імунної системи:* алергічні реакції (включаючи анафілаксію), ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок

*Порушення з боку органів слуху:* шуму в вухах, втрата слуху

*Порушення з боку органів зору:* затьмарення зору, порушення зору

*Інфекції та інвазії:* назофарингіт.

*Ушкодження, отруєння та ускладнення процедур:* розрив сухожилля.

*Загальні прояви:* астенія, біль у грудній клітці, периферичні набряки, нездужання, стомлюваність, лихоманка.

*Порушення з боку лабораторних показників:* відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази (КФК), підвищення активності аланін-аміотрансферази, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі.

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, у пацієнтів, що 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 (перевищення верхньої межі норми більш ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8 % пацієнтів, що приймали аторвастатин. Це підвищення носить дозозалежний характер та оборотне у всіх пацієнтів. У 2,5% пацієнтів, що приймають аторвастатин спостерігається підвищення активності креатинфосфокінази сироватки, що більш ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми. Це збігається зі спостереженнями щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази у клінічних дослідженнях. У 0,4 % пацієнтів, що отримували аторвастатин спостерігались рівні, що перевищували верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 10 разів.

У виняткових випадках можливе виникнення інтерстиціальної хвороби легень, особливо під час довгострокового лікування.

#### Діти 10-17 років.

У пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігались побічні реакції, подібні до тих, що спостерігались у пацієнтів, які отримували плацебо. Найбільш поширеними побічними проявами, якщо не брати до уваги причино-наслідковий зв'язок, були інфекції. Виходячи з доступних даних, вважають, що частота, тип та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей будуть такими ж як і в дорослих. Досвід щодо безпечності препарату при довгостроковому його використанні у дітей на сьогоднішній день є обмеженим

#### ***Передозування.***

*Симптоми:* міопатія (рабдоміоліз), порушення функції печінки, нудота, блювання, діарея.

*Лікування:* при виникненні нудоти, блювання, діареї промивають шлунок, призначають симптоматичне лікування. Специфічний антидот відсутній. Через значне зв'язування з білками плазми гемодіаліз не ефективний.

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

Препарат протипоказаний жінкам в період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку повинні користуватися ефективними методами контрацепції. Аторвакор<sup>®</sup> призначають жінкам репродуктивного віку тільки у тому випадку, коли імовірність завагітніти дуже низька і пацієнтка поінформована щодо потенційного ризику для плода.

Аторвакор<sup>®</sup> протипоказаний у період годування груддю. Невідомо, чи даний препарат екскретується в грудне молоко. Оскільки існує потенційний ризик розвитку побічних ефектів у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінки, які приймають препарат, повинні припинити годування груддю.

#### ***Діти.***

Контрольовані клінічні дослідження аторвастатину за участю пацієнтів з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією віком до 10 років не проводились.

#### ***Особливості застосування.***

**Вплив на печінку.** Як і при застосуванні інших гіполіпопротеїнемічних засобів цього ж класу, при лікуванні Аторвакормом® може виникати помірне підвищення активності трансаміназ сироватки крові (у тричі більше, ніж верхній рівень норми – ВРН). Функцію печінки варто перевіряти перед початком лікування та періодично контролювати протягом курсу лікування. Пацієнтам, у яких виникають прояви порушення функції печінки, варто визначити показники її функції. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення активності трансаміназ, повинні перебувати під наглядом до нормалізації показників. У випадку росту активності АЛАТ або АсАТ більш ніж в 3 рази порівняно з нормою лікування препаратом слід припинити.

Препарат варто призначати з обережністю пацієнтам, які вживають алкоголь та/або мають захворювання печінки в анамнезі. Хвороби печінки в активній фазі чи підвищення активності трансаміназ із незрозумілих причин є протипоказанням для призначення аторвастатину.

**Вплив на скелетні м'язи.** У випадках нез'ясованого болю чи слабкості м'язів, особливо коли це супроводжується нездужанням та лихоманкою, пацієнтам рекомендовано негайно звернутись до лікаря. Лікування аторвастатином необхідно припинити у випадках значного підвищення активності КФК, а також при діагностованій чи підозрюваній міопатії. Ризик виникнення міопатії під час лікування препаратами цієї групи зростає при одночасному прийомі циклоспорину, фібратів, еритроміцину, нікотинової кислоти або азольних протигрибкових препаратів. Деякі з цих препаратів є інгібіторами метаболізму Р450 3А4 та/або транспортування препарату. СYP 3А4 – це первинний гепатоізофермент, який сприяє біотрансформації аторвастатину. Лікарі повинні ретельно зважити потенційну користь та ризик одночасного застосування аторвастатину та фібратів, еритроміцину, імуносупресивних препаратів, протигрибкових засобів та нікотинової кислоти у гіполіпідемічних дозах. Протягом перших місяців лікування та в період підвищення дози препаратів слід уважно стежити за станом пацієнтів. Таким чином, слід призначити меншу початкову та підтримуючу дози аторвастатину при його одночасному застосуванні з наведеними вище лікарськими засобами. У таких випадках рекомендовано періодично перевіряти рівень КФК, але це не виключає можливості виникнення тяжкої міопатії. Аторвастатин може спричиняти підвищення активності КФК.

Як і при застосуванні інших препаратів цього класу, під час застосування аторвастатину повідомлялось про поодинокі випадки розвитку рабдоміолізу та вторинної ниркової недостатності, спричиненої міоглобулінурією. Лікування аторвастатином необхідно тимчасово припинити у всіх пацієнтів з раптовим тяжким станом, що нагадує міопатію або за наявності факторів схильності до виникнення вторинної ниркової недостатності, спричиненої рабдоміолізом (наприклад тяжкі гострі інфекційні захворювання, гіпотонія, обширне оперативне втручання, травма, серйозні порушення обміну речовин, ендокринні порушення, дисбаланс електролітів, неконтрольовані судоми).

**Вплив на ендокринну систему.** Статини втручаються в синтез холестерину і теоретично можуть негативно впливати на продукцію наднирниковими залозами статевих стероїдних гормонів. Аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу в плазмі або негативно впливає на резерви наднирників. Вплив статинів на чоловічу фертильність не було вивчено у достатньої кількості пацієнтів. Ефекти, якщо такі є, а саме гіпофізарно-гонадні в предменопаузі жінок невідомі. Слід дотримуватись обережності, якщо статини призначають одночасно з препаратами, які можуть зменшувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, таких як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

**Геморагічний інсульт.** У пацієнтів без ішемічної хвороби серця (ІХС), що нещодавно перенесли транзиторну ішемічну атаку (ТІА), яким призначався аторвастатин в дозі 80 мг, частота геморагічного інсульту вища, ніж у пацієнтів, яким даний препарат не призначався. Особливо виражене зростання ризиків характерно для пацієнтів, що раніше вже переносили геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт. Для пацієнтів, що раніше перенесли геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт, співвідношення ризиків та користі аторвастатину 80 мг остаточно не встановлене. У пацієнтів з геморагічним інсультом чи лакунарним інфарктом в анамнезі до початку лікування слід ретельно зважити потенційну користь лікування та ризик розвитку геморагічного інсульту.

#### До початку лікування

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, у яких присутні фактори схильності до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів схильних до розвитку рабдоміолізу слід визначати рівень КФК у таких ситуаціях:

- порушення функції нирок;
- гіпофункція щитовидної залози;
- спадкові розлади м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;
- перенесені у минулому випадки токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;

- перенесені в минулому захворювання печінки та/або споживання великих кількостей алкоголю
- у пацієнтів літнього віку (понад 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахування наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу;
- ситуації, в яких можливе підвищення рівнів препаратів у плазмі крові, зокрема взаємодії та застосування особливим популяціям пацієнтів, в тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

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

#### Вимірювання рівня креатинфосфокінази

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

#### Під час лікування

Пацієнти мають знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У випадку появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначати рівень КФК у цього пацієнта. Якщо виявиться, що рівень КФК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

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

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КФК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином чи початку лікування альтернативним статином за умови використання мінімальної можливої дози препарату та пильного нагляду за станом пацієнта.

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

#### Однчасне застосування з іншими лікарськими препаратами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному використанні аторвастатину з певними лікарськими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступити 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 тощо. При одночасному використанні з гемфіброзіом та іншими похідними фібросевої кислоти, еритроміцином, ітацином та езетимібом також може зростати ризик виникнення міопатій. Слід розглянути можливість використання інших лікарських препаратів (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

У випадках, коли необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину в плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку використання потужних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість використання 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 легень. Під час лікування деякими статинами (особливо під час довгострокового лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легень. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження ваги та гарячка). У разі виникнення підозри, що у пацієнта розвинулась інтерстиціальна хвороба легень, слід припинити лікування статинами.

Наповнювачі. До складу Аторвакору® входить сорбітол, тому препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю фруктози.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Має незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

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

Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА редуктази підвищується при одночасному застосуванні циклоспорино, фібрів, нікотинової кислоти або інгібіторів цитохрому Р450 3А4 (наприклад еритроміцино, протигрибкових препаратів класу азолів та ніацино).

**Інгібітори цитохрому Р450 3А4.** Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому Р450 3А4.

Одночасне застосування аторвастатину з інгібіторами цитохрому Р450 3А4 може спровокувати збільшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Сила взаємодії та потенціювання ефекту залежить від варіабельності дії на цитохром Р450 3А4.

**Інгібітори перенесення.** Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера ОАТР1В1. Інгібітори ОАТР1В1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Одночасне застосування 10 мг аторвастатину та циклоспорино (5,2 мг/кг/добу) викликає підвищення експозиції аторвастатину у 7,7 разу.

**Еритроміцин/klarитроміцин.** Одночасне застосування аторвастатину та еритроміцино (500 мг 4 рази на добу) або klarитроміцино (500 мг двічі на добу), які інгібують цитохром Р450 3А4, супроводжувалося підвищенням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

**Інгібітори протеази.** Одночасне застосування аторвастатину та інгібіторів протеази, загальновідомих інгібіторів цитохрому Р450 3А4 супроводжується збільшенням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

**Дилтіазему гідрохлорид.** Одночасне застосування аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) викликає підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові.

**Циметидин.** Не виявлено істотних ефектів взаємодії між цим препаратом та аторвастатином.

**Ітраконазол.** Одночасне застосування аторвастатину (20-40 мг) та ітраконазолу (200 мг) супроводжується збільшенням АUC аторвастатину.

**Грейпфрутовий сік.** Містить речовини, які є інгібіторами СYP3A4, тому може підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові, особливо при вживанні грейпфрутового соку більше 1,2 л на добу.

**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 циклоспорин, телітроміцин, klarитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол) та інгібіторами протеаз ВІЛ, у томі числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо. У випадках, коли неможливо уникнути одночасного використання цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість використання 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 1). Одночасне використання еритроміцино 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 використанні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість використання 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.

**Індуктори цитохрому Р450 3А4.** Одночасне застосування аторвастатину та індукторів цитохрому Р450 3А4 (наприклад рифампіцин, ефавіренз) може супроводжуватися зниженням різного рівня концентрації аторвастатину в плазмі крові. Рифампіцин, у зв'язку з подвійним механізмом дії (індуктор цитохрому Р450 3А4 та інгібітор ферменту-переносника ОАТР1В1 у печінці), рекомендовано застосовувати одночасно з аторвастатином, тому що відстрочене застосування аторвастатину після терапії рифампіцином супроводжувалося значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

**Антациди.** Одночасне застосування аторвастатину та суспензії пероральних антацидів, що містить гідроксиди алюмінію та магнію, зменшує концентрацію аторвастатину в плазмі крові приблизно на 35%. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

**Антипірін.** Оскільки аторвастатин не змінює фармакокінетику антипіріну, взаємодія між іншими препаратами, які метаболізуються за допомогою цього ж цитохрому (такими як терфенадин, толбутамід, триаолол, пероральні контрацептиви), мало ймовірна.

**Колестипол.** Концентрація аторвастатину у плазмі крові зменшується на 25% при одночасному застосуванні з колестиполом. Однак гіполіпопротейновий ефект був більш виражений при одночасному застосуванні аторвастатину та колестиполу, чим при застосуванні одного із цих препаратів.

**Дигоксин.** При тривалому одночасному застосуванні дигоксину та 10 мг аторвастатину рівень дигоксину в плазмі не змінювався. Проте концентрація дигоксину збільшувалася приблизно на 20% при одночасному застосуванні 80 мг аторвастатину на добу. Варто ретельно контролювати стан пацієнтів, які одержують дигоксин.

**Азитроміцин.** Одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не змінювало концентрацію 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).

**Гемфіброзил/похідні фіброєвої кислоти** В окремих випадках використання фібратів у монотерапії супроводжувалося розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. При одночасному застосуванні з похідними фіброєвої кислоти та аторвастатином ризик розвитку цих явищ може збільшуватися. Якщо уникнути одночасного застосування неможливо, слід призначити мінімальну можливу дозу аторвастатину, яка дозволяє досягти терапевтичної мети та належним чином контролювати стан пацієнтів.

**Езетиміб.** Використання езетимібу в 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 може збільшуватися. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

**Пероральні контрацептиви.** Одночасне застосування з пероральними контрацептивами, які містять норетістерон та етинілестрадіол, збільшують AUC цих двох препаратів приблизно на 30% та 20%. Цей ефект варто враховувати при виборі контрацептиву для жінок, які приймають аторвастатин.

**Фузидова кислота.** Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у випадку з іншими статинами, при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти були описані явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміолізу). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, можливо, знадобиться тимчасово призупинити лікування аторвастатином.

**Варфарин.** Одночасний прийом варфарину при довгостроковому лікуванні та аторвастатину в дозі 80 мг щоденно призводить до незначного зниження протромбінового часу (приблизно на 1,7 секунди) протягом перших 4 днів прийому препаратів. Цей показник у подальшому (в межах 15 діб лікування аторвастатином) повертається до норми. Клінічно значущі взаємодії з антикоагулянтами були описані лише у виняткових випадках. Проте, щоб гарантувати відсутність значних відхилень протромбінового часу у пацієнтів, що приймають кумаринові антикоагулянти, слід визначати у них протромбіновий час до початку лікування аторвастатином та часто контролювати цей показник на початку лікування. Після реєстрації стабільного протромбінового часу контроль цього показника можна проводити через звичайні інтервали, рекомендовані для пацієнтів, що приймають кумаринові антикоагулянти. У випадку відміни аторвастатину чи зміни дози препарату необхідно повторювати описану вище процедуру. У пацієнтів, що не приймали антикоагулянти, лікування аторвастатином не супроводжувалося кровотечами або змінами протромбінового часу.

**Амлодипін.** При одночасному застосуванні 80 мг аторвастатину та 10 мг амлодипіну підвищується концентрація аторвастатину в плазмі крові приблизно на 18%, що не має клінічного значення.

**Інші лікарські засоби.** Аторвастатин при одночасному застосуванні з антигіпертензивними засобами не проявляє істотної взаємодії і його застосування в ході естроген-замісної терапії не супроводжувалося клінічно значущими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

Таблиця 1. Вплив супутніх лікарських препаратів на фармакокінетику аторвастатину

| Супутній лікарський препарат та режим дозування                                                                                                                                              | Аторвастатин                        |              |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                              | Доза ( мг)                          | Зміни AUC &  | Клінічні рекомендації                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Типранавір 500 мг 2 рази в день<br>Ритонавір 200 мг 2 рази в день, 8 днів (дні з 14 по 21)                                                                                                   | 40 мг в день 1,<br>10 мг в день 20  | ↑ у 9,4 разу | У випадках, коли необхідно проводити лікування одночасно з прийомом аторвастатину, добова доза аторвастатину має бути не більшою за 10 мг. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану таких пацієнтів                                                         |
| Циклоспорин<br>5,2 мг/кг/день, стабільна доза                                                                                                                                                | 10 мг 1 раз в день протягом 28 днів | ↑ у 8,7 разу |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Лопінавір 400 мг 2 рази в день<br>Ритонавір 100 мг 2 рази в день                                                                                                                             | 20 мг 1 раз в день протягом 4 днів  | ↑ у 5,9 разу | У випадках, коли необхідно проводити лікування одночасно з прийомом аторвастатину, рекомендовано знижувати підтримуючі дози аторвастатину. У випадках, коли дози аторвастатину перевищують 20 мг, рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану таких пацієнтів  |
| Кларитроміцин 500 мг 2 рази в день, 9 днів                                                                                                                                                   | 80 мг 1 раз в день протягом 8 днів  | ↑ у 4,4 разу |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Саквінавір 400 мг 2 рази в день<br>Ритонавір 300 мг 2 рази в день починаючи з днів 5-7 з підвищенням до 400 мг 2 рази в день на день 8, дні 5-18 через 30 хвилин після прийому аторвастатину | 40 мг 1 раз в день протягом 4 днів  | ↑ у 3,9 разу | У випадках, коли необхідно проводити лікування одночасно з прийомом аторвастатину, рекомендовано знижувати підтримуючі дози аторвастатину. У випадках, коли дози аторвастатину перевищують 40 мг, рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану таких пацієнтів. |
| Дарунавір 300 мг 2 рази в день<br>Ритонавір 100 мг 2 рази в день, 9 днів                                                                                                                     | 10 мг 1 раз в день протягом 4 днів  | ↑ у 3,3 разу |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ітраконазол 200 мг 1 раз в день, 4 дні                                                                                                                                                       | 40 мг РД                            | ↑ у 3,3 разу |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Форсампренавір 700 мг 2 рази в день<br>Ритонавір 100 мг 2 рази в день, 14 днів                                                                                                               | 10 мг 1 раз в день протягом 4 днів  | ↑ у 2,5 разу |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Форсампренавір 1400 мг 2 рази в день, 14 днів                                                                                                                                                | 10 мг 1 раз в день протягом 4 днів  | ↑ у 2,3 разу |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нелфінавір 1250 мг 2 рази в день, 14 днів                                                                                                                                                    | 10 мг 1 раз в день протягом 28 днів | ↑ у 1,7 разу | Немає особливих рекомендацій                                                                                                                                                                                                                                          |
| Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз в день*                                                                                                                                                      | 40 мг РД                            | ↑ 37 %       | Не рекомендовано вживати аторвастатин одночасно з великими кількостями грейпфрутового соку                                                                                                                                                                            |
| Дилтіазем 240 мг 1 раз в день, 28 днів                                                                                                                                                       | 40 мг РД                            | ↑ 51 %       | Після початку лікування або після зміни дози рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів                                                                                                                                              |

|                                                                                               |                                      |                  |                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Еритроміцин 500 мг<br>4 рази в день, 7 днів                                                   | 10 мг РД                             | ↑ 33 % ^         | Рекомендовано використовувати меншу максимальну дозу та проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів<br>Немає особливих рекомендацій      |
| Амлодипін 10 мг, разова доза                                                                  | 80 мг РД                             | ↑ 18 %           |                                                                                                                                                            |
| Циметидин 300 мг 4 рази в день, 2 тижні                                                       | 10 мг 1 раз в день протягом 4 тижнів | ↓ менш ніж 1 % ^ | Немає особливих рекомендацій                                                                                                                               |
| Антацидна суспензія гідроксидів магнію та алюмінію, по 30 мл 4 рази в день, протягом 2 тижнів | 10 мг 1 раз в день протягом 4 тижнів | ↓ 35 % ^         | Немає особливих рекомендацій                                                                                                                               |
| Ефавіренц 600 мг 1 раз в день, 14 днів                                                        | По 10 мг протягом 3 днів             | ↓ 41 %           | Немає особливих рекомендацій                                                                                                                               |
| Рифампіцин 600 мг 1 раз в день, 7 днів (одночасний прийом)                                    | 40 мг РД                             | ↑ 30 %           | Якщо одночасного прийому уникнути неможливо, рекомендовано приймати аторвастатин та рифампіцин одночасно та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів |
| Рифампіцин 600 мг 1 раз в день 5 днів (прийом у різний час)                                   | 40 мг РД                             | ↓ 80 %           |                                                                                                                                                            |
| Гемфіброзил 600 мг 2 рази в день, 7 днів                                                      | 40 мг РД                             | ↑ 35 %           | Рекомендовано призначати зменшену початкову дозу та проводити клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.                                                  |
| Фенофібрат 160 мг 1 раз в день, 7 днів                                                        | 40 мг РД                             | ↑ 3 %            | Рекомендовано призначати зменшену початкову дозу та проводити клінічний моніторинг стану таких пацієнтів                                                   |

що пригнічує активність СУРЗА та можуть призвести до підвищення концентрації у плазмі лікарських препаратів, що зазнають метаболічних перетворень під впливом цього ферменту. Вживання одного стакана грейпфрутового соку (240 мл) також призводить до зниження на 20,4 % AUC ортогідрометаболітів.

Споживання значної кількості грейпфрутового соку (більш ніж 1,2 літра протягом 5 днів) підвищує AUC аторвастатину в 2,5 разу та AUC активних сполук (аторвастатину та метаболітів).

^ Загальна еквівалентна активність аторвастатину

Підвищення відображено символом «↑», зниження – символом «↓».

РД= разова доза.

Таблиця 2. Вплив аторвастатину на фармакокінетику супутніх лікарських засобів

| Аторвастатин та режим дозування     | Супутній лікарський препарат                                                               |                  |                                                                       |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                     | Лікарський препарат /Доза (мг)                                                             | Зміни AUC        | Клінічні рекомендації                                                 |
| 80 мг 1 раз в день протягом 10 днів | Дигоксин 0,25 мг 1 раз в день 20 днів                                                      | ↑ 15 %           | Слід належним чином спостерігати за пацієнтами, що приймають дигоксин |
| 40 мг 1 раз в день протягом 22 днів | Пероральні контрацептиви протягом 2 місяців<br>-норетиндрон 1мг<br>-етинілестрадіол 35 мкг | ↑ 28 %<br>↑ 19 % | Немає особливих рекомендацій                                          |

|                                        |                    |       |                              |
|----------------------------------------|--------------------|-------|------------------------------|
| 80 мг 1 раз в день<br>протягом 15 днів | *Феназон 600 мг РД | ↑ 3 % | Немає особливих рекомендацій |
|----------------------------------------|--------------------|-------|------------------------------|

В  
монотерапії (тобто 0 % = немає змін).

\*Одночасний прийом багатократних доз аторвастатину та феназону не здійснював помітного впливу на кліренс феназону.

### Фармакологічні властивості.

**Фармакодинаміка.** Аторвастатин – селективний конкурентний інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази – ключового ферменту, що перетворює ГМГ-КоА в мевалонову кислоту – попередник стеролів, включаючи холестерин. Тригліцериди і холестерин у печінці включаються до складу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), надходять у плазму і транспортуються у периферичні тканини. Із ЛПДНЩ утворюються ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), що катаболізуються шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ. Аторвастатин знижує рівні холестерину і ліпопротеїнів у плазмі, пригнічуючи ГМГ-КоА редуктазу в печінці і збільшуючи число печінкових ЛПНЩ-рецепторів на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму холестерину ЛПНЩ.

Аторвастатин знижує утворення холестерину ЛПНЩ і кількість часток ЛПНЩ. Він спричиняє виражене стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів, а також зумовлює сприятливі зміни якості циркулюючих ЛПНЩ.

Аторвастатин ефективно знижує рівень холестерину ЛПНЩ у хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, яка зазвичай не піддається терапії іншими гіполіпідемічними засобами.

Первинним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє провідну роль у синтезі холестерину і кліренсі ЛПНЩ. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ корелює з дозою препарату і його концентрацією в організмі. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну Б та тригліцеридів, і дещо підвищує рівень холестерину ЛПВЩ. У пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією аторвастатин знижує рівень холестерину ліпопротеїнів середньої щільності (ЛПСЩ).

**Фармакокінетика.** Аторвастатин швидко абсорбується після прийому внутрішньо. Максимальна концентрація досягається через 1-2 години. Ступінь абсорбції і концентрації у плазмі підвищується пропорційно дозі. Абсолютна біодоступність низька (приблизно 12 %), щопов'язано з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці травного тракту та/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. З білками плазми зв'язується приблизно 98 % препарату. Аторвастатин біотрансформується за участю цитохрому Р450А4 з утворенням активних метаболітів (орто-і парагідроксильованих похідних та продуктів бета-окиснення). Елімінуються аторвастатин та його метаболіти з жовчю, не піддаються кишково-печінковій рециркуляції. Період напіввиведення аторвастатину становить приблизно 14 годин, проте інгібуюча активність щодо ключового ферменту зберігається до 30 годин. Із сечею виводиться менше 2 % від прийнятої внутрішньої дози аторвастатину.

### Фармацевтичні характеристики.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми, двоопуклі, білого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці

### Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці

### Упаковка.

По 10 таблеток у блістері.

Таблетки по 10 мг: по 3 або 6 блістерів в пачці.

Таблетки по 20 мг: по 3 або 4 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.