

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**СТАТЕЗІ 10/10**  
**(STATEZY10/10)**

**Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить: аторвастатин кальцію, еквівалент аторвастатину 10 мг та езетимібу 10 мг.

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кальцію карбонат (Е 170), гідроксиметилпропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), тальк, пропіленгліколь.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, комбінації. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази в комбінації з іншими гіполіпідемічними засобами.

Код АТХ С10В А05.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Статезі – це комбінований гіполіпідемічний засіб, дія якого зумовлена фармакологічними властивостями аторвастатину та езетимібу, що входять до його складу.

Аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (ГМГ-КоА-редуктаза) – ензиму, який перетворює ГМГ-КоА в мевалонат – попередник стеролів (у т.ч. холестерину). Холестерин і тригліцериди циркулюють у крові у складі ліпопротеїдних комплексів, які діляться на ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ) і ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ). У клінічних дослідженнях доведено, що підвищені рівні у плазмі крові загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В (АпоВ) (білкової частки ЛПНЩ) сприяють прогресуванню атеросклерозу і є факторами ризику серцево-судинних захворювань і серцево-судинної летальності, в той час як підвищені рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та аполіпопротеїну А (АпоА) (білкової частки ЛПВЩ) асоціюються зі зниженням цього ризику. Аторвастатин пригнічує ГМГ КоА-редуктазу та синтез холестерину в печінці і збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ. Аторвастатин зменшує концентрацію у плазмі крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, АпоВ, ЛПДНЩ, ТГ і збільшує концентрацію ХС ЛПВЩ і АпоА у пацієнтів із гомозиготною гіперхолестеринемією, гетерозиготною (родинною та неродинною) гіперхолестеринемією, змішаною дисліпідемією та ізольованою гіпертригліцеридемією. У пацієнтів з дисбеталіпопротеїдемією він також зменшує концентрацію у плазмі крові ХС ЛППЩ.

У людини фармакологічну активність проявляє як аторвастатин, так і деякі його метаболіти. Первинним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Зменшення рівня ХС ЛПНЩ краще корелює з дозою аторвастатину, ніж його концентрацією в організмі. Індивідуальне дозування аторвастатину ґрунтується на терапевтичній відповіді.

У хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період (10-17 років) з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією або тяжкою гіперхолестеринемією аторвастатин у дозі 10-20 мг 1 раз на добу суттєво знижував рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та АпоВ у плазмі крові. При цьому не було виявлено суттєвого впливу на зріст та статеве дозрівання у хлопчиків або на тривалість менструального циклу у дівчаток. Безпека та ефективність застосування аторвастатину в дозі вище 20 мг для лікування дітей не вивчались. Вплив довготривалої ефективності терапії аторвастатином у дитинстві на зменшення захворюваності та летальності у дорослому віці не встановлений.

Профілактика кардіоваскулярних ускладнень. У клінічних дослідженнях аторвастатин значно зменшував частоту летальних серцево-судинних ускладнень і нелетального інфаркту міокарда, загальну частоту кардіоваскулярних ускладнень, частоту летального і нелетального інсульту, зменшував необхідність виконання реваскуляризації міокарда. Лікувальний ефект не залежав від статі, віку або початкового рівня ХС ЛПНЩ.

**Езетиміб.** Езетиміб є селективним інгібітором абсорбції холестерину та фітостеролів (рослини стероїди – сітостерол і кампестерол) у тонкому кишечнику. При надходженні в тонкий кишечник він локалізується на межі щітки тонкого кишечника і сповільнює всмоктування холестерину та фітостеролів, що призводить до зменшення їх надходження з кишечника в печінку. Після застосування езетимібу протягом 2 тижнів абсорбція холестерину в кишечнику знижується на 54 % порівняно з плацебо. Езетиміб не підвищує екскрецію жовчних кислот і не інгібує синтез холестерину в печінці, він не чинить клінічно значущий ефект на концентрацію у плазмі крові жиророзчинних вітамінів А, D та Е і не підвищує продукування кортикостероїдних гормонів. У пацієнтів із гіперхолестеринемією езетиміб зменшує рівень у плазмі крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, АпоВ, ТГ і підвищує рівень ХС ЛПВЩ.

У клінічних дослідженнях доказано, що езетиміб і інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни) чинять взаємодоповнювальну дію, і при їх одночасному застосуванні гіполіпідемічний ефект зростає в декілька разів порівняно з монотерапією статинами. Отже, Статезі суттєво підвищує ефективність лікування дисліпідемій порівняно з монотерапією статинами.

**Фармакокінетика.**

**Аторвастатин.** Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому, концентрація його у плазмі крові досягає максимуму протягом 1-2 годин. Швидкість і ступінь всмоктування аторвастатину зменшуються при застосуванні разом з їжею приблизно на 25 % і 9 % відповідно. При прийомі ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою, приблизно 30 % для С<sub>max</sub> (максимальна концентрація у плазмі) і АUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час»), ніж при ранковому прийомі, проте їжа і час прийому суттєво не впливають на ступінь гіполіпідемічної дії аторвастатину. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л, більше 98 % зв'язується з білками плазми. Коефіцієнт співвідношення еритроцит/плазма становить приблизно 0,25, що свідчить про слабе проникнення в еритроцити. Аторвастатин метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різних бета-окиснених продуктів. In vitro пригнічення ГМГ-КоА-редуктази за рахунок орто- і парагідроксильованих метаболітів майже дорівнює дії аторвастатину. Інгібуючий ефект відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % реалізується за рахунок активності циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* показали важливе значення печінкового цитохрому Р4503А4 для метаболізму аторвастатину, що може проявлятися у збільшенні концентрації аторвастатину у плазмі людини внаслідок сумісного застосування з еритроміцином, який є інгібітором зазначеного ензиму. Аторвастатин та його метаболіти виділяються головним чином із жовчю внаслідок печінкового та/або екстрапечінкового метаболізму, однак він не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину у людини становить близько 14 годин, але період напіввиведення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази завдяки циркулюючим активним метаболітам становить від 20 до 30 годин. Менше 2 % від дози аторвастатину після перорального прийому виділяється із сечею.

**Езетиміб.** Після перорального прийому езетиміб швидко всмоктується та інтенсивно кон'югує у тонкому кишечнику і печінці з фармакологічно активним фенольним глюкуронідом з утворенням езетиміб-глюкуроніду. Максимальна концентрація у плазмі крові (С<sub>max</sub>) визначається через 1-2 години для езетиміб-глюкуроніду і через 4-12 годин для езетимібу. Абсолютну біодоступність езетимібу визначити неможливо, оскільки ця сполука практично нерозчинна у воді. Одночасний прийом їжі (як з високим змістом жиру, так і нежирної) не чинить впливу на біодоступність езетимібу при пероральному прийомі. Езетиміб можна приймати як під час, так і між прийомами їжі. Езетиміб і езетиміб-глюкуронід зв'язуються з білками плазми крові людини на 99,7 % і 88-92 % відповідно. Езетиміб метаболізується головним чином у тонкому кишечнику і печінці шляхом кон'югації з глюкуронідом з наступним виведенням з жовчю. Езетиміб і езетиміб-глюкуронід є основними речовинами, що виявляються у плазмі крові в співвідношенні приблизно 10-20 % і 80-90 % від загального езетимібу плазмі відповідно. Період напіввиведення езетимібу та езетиміб-глюкуроніду становить приблизно 22 години, має місце кишково-печінкова рециркуляція. Приблизно 78 % і 11 % від загальної кількості прийнятої дози виводиться за 10-денний період з калом і сечею відповідно.

Абсорбція, метаболізм та інші фармакокінетичні показники езетимібу у підлітків віком від 12 років і дорослих однакові, фармакокінетичні дані для дітей до 10 років відсутні.

**Взаємодія з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази.** При дослідженні здорових гіперхолестеринемічних (ХС ЛПНЩ 130 мг/дл) дорослих суб'єктів одночасний прийом езетимібу у дозі 10 мг 1 раз на добу не мав суттєвого впливу на біодоступність ловастатину, симвастатину, правастатину, аторвастатину, флувастатину та розувастатину, і навпаки, не було суттєвого впливу на біодоступність загального езетимібу та езетимібу при одночасному застосуванні з ловастатином (20 мг 1 раз на добу), правастатином (20 мг 1 раз на добу), аторвастатином (10 мг 1 раз на добу), флувастатином (20 мг 1 раз на добу) або розувастатином (10 мг 1 раз на добу).

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

**Дисліпідемії** Статезі призначати у складі комплексної терапії дисліпідемій разом з гіпохолестериновою дієтою та іншими фармакологічними і нефармакологічними (наприклад, аферез ЛПНЩ) видами гіполіпідемічної терапії, особливо при недостатній ефективності монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, з метою зменшення концентрації у плазмі крові загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїду В (АпоВ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) і збільшення концентрації рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та аполіпопротеїду А (АпоА) у пацієнтів із гомозиготною і гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, неспадковою формою гіперхолестеринемії, змішаними дисліпідеміями, ізольованою гіпертригліцеридемією та дисбеталіпопротеїдемією.

**Гомозиготна сітостеролемія.** Статезі призначати як допоміжну терапію до дієти для зниження підвищених рівнів сітостеролу і кампестеролу у хворих із гомозиготною сімейною сітостеролемією.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Захворювання печінки у гострій фазі, підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові невідомого генезу, що втричі перевищує норму. Міопатія. Препарат протипоказаний вагітним та жінкам, які годують груддю. Препарат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективних методів контрацепції. Може бути призначений жінкам репродуктивного віку лише тоді, коли можливість завагітніти мало ймовірна і пацієнтка проінформована про потенційні небажані наслідки для плода.

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

Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, протигрибкових препаратів групи азолів, інгібіторів ВІЛ-протеаз і ніацину.

**Інгібітори CYP3A4.** Одночасне застосування аторвастатину з інгібіторами CYP3A4 (наприклад, циклоспорином, еритроміцином, кларитроміцином, нефазодолом, протигрибковими препаратами групи азолів, інгібіторами ВІЛ-протеаз, у т.ч. їх комбінацією саквінавір/ритонавір, лопінавір/ритонавір, типранавір/ритонавір) супроводжується збільшенням концентрації аторвастатину у плазмі крові. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість використання меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта.

У пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг.

При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

При одночасному застосуванні 500 мг тіпранавіру та 200 мг ритонавіру 2 рази на добу протягом 8 днів (з 14 по 21) або 5,2 мг/кг/добу циклоспорину добова доза аторвастатину не має перевищувати 10 мг.

Верапаміл та аміодарон пригнічують активність CYP3A4, тому при їх одночасному застосуванні з аторвастатином може збільшитися біодоступність останнього.

**Індуктори CYP3A4.** Одночасне застосування аторвастатину з індукторами CYP3A4 (наприклад,

фенітоїном, ефавіренцем, рифампіцином, травою звіробою) може призвести до зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. У зв'язку з подвійним механізмом дії рифампіцину (індуктор CYP3A4 та інгібітор ферменту-переносника OATP1B1 у печінці), рекомендується одночасне застосування його з аторвастатином, оскільки відстрочене застосування аторвастатину після терапії рифампіцином супроводжувалося значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Інгібітори транспортних білків (наприклад, циклоспорин) можуть збільшити системний вплив аторвастатину.

*Гемфіброзил/похідні фіброевої кислоти.* При монотерапії фібратами у поодиноких випадках може розвинутися міопатія. Ризик розвитку аторвастатин-індукованої міопатії може зрости при одночасному застосуванні з похідними фіброевої кислоти. Ця взаємодія може призвести до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Одночасне застосування аторвастатину та гемфіброзилу у дозі 600 мг 2 рази на добу збільшує біодоступність аторвастатину на 24 %.

*Фенофібрат.* Рекомендується використовувати меншу початкову дозу аторвастатину та проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта.

*Езетиміб.* При одночасному застосуванні збільшується ризик розвитку міопатії.

*Дилтіазему гідрохлорид.* Одночасне застосування аторвастатину 40 мг з дилтіаземом 240 мг спричиняє підвищення плазматичних концентрацій першого.

*Колестипол.* Концентрація аторвастатину у плазмі крові зменшується на 25 % при одночасному застосуванні колестиполу. Однак гіполіпопротеїновий ефект більш виражений при одночасному застосуванні аторвастатину і колестиполу, ніж при застосуванні одного з цих препаратів.

*Фузидова кислота.* Можливий розвиток побічних реакцій з боку м'язів, у тому числі рабдоміолізу при одночасному застосуванні.

*Дигоксин.* При тривалому застосуванні дигоксину та одночасному застосуванні 10 мг аторвастатину рівень дигоксину у плазмі крові не змінювався. Проте концентрація дигоксину збільшувалася приблизно на 20 % при одночасному застосуванні 80 мг аторвастатину на добу. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які застосовують дигоксин.

*Пероральні контрацептиви.* Одночасне застосування з пероральними контрацептивами, які містять норетиндрон та етинілестрадіол, збільшують AUC цих двох препаратів приблизно на 30 і 20 %. Цей ефект слід враховувати при виборі контрацептива для жінок, які застосовують аторвастатин.

*Варфарин.* Одночасне застосування варфарину та аторвастатину може призвести до незначного зниження протромбінового часу протягом перших днів після початку терапії. Тому на початку терапії та при зміні дозування потрібно часто контролювати цей показник. Після його стабілізації контроль протромбінового часу можна проводити через звичайні інтервали, рекомендовані для пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти. У випадку відміни аторвастатину необхідно повторювати описану вище процедуру.

*Циметидин.* Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами.

*Ітраконазол.* Одночасне застосування аторвастатину (20-40 мг) та ітраконазолу (200 мг) призводило до збільшення AUC (площа під кривою «концентрація-час») першого.

*Антациди.* Одночасне застосування з суспензією пероральних антацидів, яка містить гідроксиалюмінію і магнію, зменшує концентрацію аторвастатину у плазмі приблизно на 35 %, однак це не впливало на зниження рівня холестерину ЛПНЩ.

*Амлодипін.* При одночасному застосуванні 80 мг аторвастатину і 10 мг амлодипіну виявлено збільшення AUC аторвастатину на 18 %.

*Ніацин.* Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів може збільшуватися при застосуванні аторвастатину в комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози препарату.

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

*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.

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

*Грейпфрутовий сік.* Містить речовини, які є інгібіторами CYP3A4, та може підвищувати концентрацію аторвастатину, особливо при вживанні більше 1,2 л грейпфрутового соку на добу.

*Інша супутня терапія.* Аторвастатин застосовували одночасно з антигіпертензивними та гіпоглікемічними засобами без суттєвих ефектів взаємодії.

*Езетиміб.*

*Антациди.*

При одночасному застосуванні з антацидами знижується всмоктування езетимібу, але не впливає на біодоступність езетимібу.

*Холестирамін.*

Одночасне застосування холестираміну знижує AUC езетимібу приблизно на 55 %. Холестирамін знижує ліпопротеїни низької щільності внаслідок додавання езетимібу.

*Фенофібрат.*

У пацієнтів, які приймають езетиміб та фенофібрат, підвищується ризик виникнення холелітазу і жовчокам'яної хвороби.

При підозрі на холелітаз у пацієнтів, які отримують езетиміб та фенофібрат, показано провести діагностику жовчного міхура і лікування необхідно припинити.

Одночасне застосування фенофібрату або гемфіброзилу помірно підвищує концентрацію езетимібу (приблизно в 1,5-1,7 раза відповідно).

Фібрати можуть підвищувати виділення холестерину жовчю, що призводить до холелітазу.

*Циклоспорин.*

Слід дотримуватись обережності на початку прийому езетимібу та циклоспорину, необхідно контролювати рівень езетимібу.

*Антикоагулянти.*

При одночасному прийомі езетимібу з варфарином, або з іншими антикоагулянтами кумаринового типу, або з флуїндіоном, необхідно контролювати МНВ (МНВ – міжнародне нормалізоване співвідношення).

### **Особливості застосування.**

*Вплив на печінку.* Перед початком лікування та періодично протягом терапії аторвастатином, а також при появі будь-яких ознак або симптомів пошкодження печінки необхідно оцінювати функціональні печінкові проби. При підвищенні активності рівня трансаміназ слід проводити лабораторне спостереження концентрації ферментів у крові аж до нормалізації показників. У випадку більш ніж триразового зростання їх активності понад норму лікування слід припинити.

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

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, які вживають алкоголь і/або мають захворювання печінки в анамнезі.

*Геморагічний інсульт.* Застосування аторвастатину у дозі 80 мг пацієнтам без ішемічної хвороби серця, які щонавдало перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, збільшує частоту виникнення геморагічного інсульту. Підвищений ризик повторного інсульту, зокрема, було відзначено у хворих, які вже мали геморагічний інсульт до початку терапії. Для таких хворих слід оцінювати співвідношення ризик/користь на початку лікування аторвастатином. Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати препарат людям літнього віку.

*Вплив на скелетні м'язи.* Аторвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, може впливати на скелетно-м'язову систему, спричиняючи розвиток міалгії, міозиту та міопатії, і в разі прогресування може призвести до рабдоміолізу. Рабдоміоліз – це небезпечний для життя стан, який характеризується зростанням рівня КФК у 10 разів понад верхню межу норми, міоглобінемією, міоглобінурією з розвитком ниркової недостатності.

Аторвастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з факторами ризику виникнення рабдоміолізу. Перед початком застосування статинів необхідно обов'язково визначити рівень КФК у сироватці крові в таких випадках: порушення функції нирок; гіпотиреоз м'язові порушення в анамнезі або спадкові м'язові захворювання; токсичний вплив статинів або фібрів на м'язову систему в анамнезі; захворювання печінки або надмірне вживання алкоголю в анамнезі; лікування осіб літнього віку (вік  $\geq 70$  років).

У цих випадках рекомендується проводити клінічний моніторинг, а також оцінювати співвідношення ризику і користі такого лікування. Якщо рівень КФК на початку лікування перевищує у 5 разів верхню межу норми, слід відмовитися від терапії аторвастатином.

Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення болю у м'язах, судом і слабкості м'язів, які супроводжуються зниженням тону м'язів чи підвищенням температури. Якщо ці симптоми з'явилися на тлі лікування аторвастатином, слід визначити рівень КФК у сироватці крові. Якщо рівень КФК значно підвищився (у 5 разів і більше порівняно з верхньою межею норми), лікування препаратом необхідно припинити. Якщо зазначені симптоми носять тяжкий характер і спричиняють щоденний дискомфорт, рішення щодо припинення лікування слід прийняти, навіть якщо рівень КФК перевищує верхню межу норми у 5 разів і менше. Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КФК не сягає п'ятикратного перевищення, але симптоми з боку м'язів мають тяжкий характер та щоденно стають причиною неприємних відчуттів.

Якщо після відміни препарату симптоми і рівень КФК нормалізуються, можна розглянути питання щодо продовження терапії аторвастатином або іншими статинами у мінімальній дозі під ретельним контролем. При виявленні клінічно значущого зростання рівня КФК у 10 разів понад верхню межу норми, а також при підозрі або підтвердженні рабдоміолізу лікування аторвастатином необхідно припинити.

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину лікарськими препаратами: телітроміцин, делявірдин, стирипентол, вориконазол, посаконазол. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські препарати.

Ризик розвитку міопатії також збільшується при одночасному застосуванні аторвастатину та езетимібу. Слід розглянути можливість альтернативної терапії лікарськими засобами, що не вступають у взаємодію з аторвастатином. При необхідності одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином слід зважити можливі позитивні результати та шкідливі наслідки комбінованої терапії. При одночасному застосуванні препаратів, які збільшують концентрацію аторвастатину у сироватці крові, рекомендується зменшити початкову дозу останнього. При одночасному застосуванні циклоспорину, кларитроміцину та ітраконазолу слід зменшити максимальну дозу аторвастатину і забезпечити відповідне клінічне спостереження.

*Вплив на ендокринну систему.* Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози в сироватці крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Статини можуть впливати на синтез холестерину і теоретично здатні сповільнити секрецію стероїдних гормонів наднирковими залозами. Слід дотримуватися обережності при одночасному призначенні статинів з такими препаратами як кетоконазол, спіронолактон, циметидин, здатними зменшувати кількість або активність ендогенних стероїдних гормонів.

*Інтерстиціальне ураження легень.* При довготривалому застосуванні статинів зареєстровані окремі випадки інтерстиціального ураження легень, які проявлялися задишкою, непродуктивним кашлем, погіршенням загального стану (підвищена втомлюваність, збільшення маси тіла, гарячка). Якщо виникла підозра на розвиток у пацієнтів інтерстиціального ураження легень, лікування статинами необхідно припинити.

*Цукровий діабет.* Дані деяких досліджень свідчать про те, що застосування статинів може призводити до підвищення рівня глюкози у плазмі крові і сприяти розвитку цукрового діабету у пацієнтів з високим ризиком розвитку цієї хвороби. Перед початком лікування статинами пацієнтів групи ризику (з рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л, індексом маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> підвищеним рівнем тригліцеридів,

артеріальною гіпертензією) необхідно обстежити та для таких хворих слід оцінювати співвідношення ризик/користь на початку лікування аторвастатином.

#### ***Фібрати.***

При підозрі на холелітіаз у пацієнтів, які отримують езитиміб та фенофібрат, показано провести діагностику жовчного міхура і лікування необхідно припинити.

#### ***Циклоспорин.***

Слід дотримуватись обережності на початку прийому езитимібу та циклоспорину, необхідно контролювати рівень езитимібу.

#### ***Антикоагулянти.***

При одночасному прийомі езитимібу з варфарином, або з іншими антикоагулянтами кумаринового типу, або з флуїндіоном, необхідно контролювати МНВ (МНВ – міжнародне нормалізоване співвідношення).

#### ***Наповнювачі.***

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Терапія ліпідомодифікаційними препаратами повинна бути одним зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів було недостатньо. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

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

Застосування аторвастатину у період вагітності або годування груддю протипоказане.

На період лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати надійні засоби контрацепції під час прийому препарату та їх слід попередити про потенційні небажані наслідки лікування для плода.

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

При лікуванні препаратом можуть виникати запаморочення та головний біль, тому слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Під час лікування Статезі пацієнтам слід дотримуватися стандартної гіпохолестеринової дієти. Статезі призначати у будь-який період дня, незалежно від вживання їжі. Статезі застосовувати з самого початку гіполіпідемічної терапії або додавати до монопрепаратів аторвастатину при їх недостатньої ефективності. Рекомендована початкова доза Статезі 10/10 – 1 таблетка 1 раз на добу щоденно. Гіполіпідемічний ефект стає помітним через 2 тижні, максимальний ефект спостерігається через 4 тижні. Через 2-4 тижні від початку лікування слід визначити ліпідограму для оцінки початкових результатів лікування.

Достатніх клінічних даних щодо застосування езитимібу у дозах більш ніж 10 мг на добу як окремо, так і в комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази не існує, тому не рекомендується збільшувати добову дозу Статезі. Терапевтичний ефект аторвастатину щодо профілактики серцево-судинних захворювань зростає при тривалому застосуванні, тому Статезі рекомендовано приймати довготривало.

#### ***Діти.***

Протипоказано застосовувати дітям.

#### ***Передозування.***

***Симптоми.*** Міопатія, рабдоміоліз, порушення функції печінки, нудота, блювання, діарея.

**Лікування.** Специфічного лікування передозування Статезі немає. У разі передозування необхідно зробити промивання шлунка та призначити активоване вугілля, проводити симптоматичну та підтримуючу терапію, корекцію кислотно-лужної рівноваги, електролітного балансу та усунення симптомів інтоксикації. Оскільки аторвастатин зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не дає суттєвого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі.

### **Побічні реакції.**

**Інфекції та інвазії:** назофарингіт.

**З боку кровоносної та лімфатичної систем:** тромбоцитопенія.

**З боку імунної системи:** реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, у тому числі анафілактичний шок.

**З боку метаболізму:** гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, зниження апетиту, цукровий діабет.

**З боку сечовидільної системи:** лейкоцитурія, інфекція сечовивідних шляхів;

**З боку психіки:** безсоння, кошмари, депресія.

**З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія, когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, забудькуватість, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості).

**З боку органів зору:** нечіткість зору, порушення зору.

**З боку органів слуху та лабіринту:** дзвін у вухах, втрата слуху.

**З боку органів дихання:** біль у горлі, фаринголарингеальний біль, носова кровотеча, кашель, задишка.

**З боку шлунково-кишкового тракту:** запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у верхній та нижній частині живота, відрижка, гастроєзофагальний рефлюкс, панкреатит, сухість у роті, гастрит.

**З боку гепатобіліарної системи:** відхилення від норми функціональних проб печінки, гепатит, холетіаз, холецистит, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність.

**З боку шкіри та підшкірних тканин:** кропив'янка, висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформну еритему).

**З боку опорно-рухового апарату:** артралгія, міалгія, болі, у т.ч. у кінцівках, м'язово-скелетний біль, м'язові спазми, набряк суглобів, болі у спині, шиї, підвищена втомлюваність м'язів, міопатія, рабдоміоліз, міозит, тендинопатія, іноді ускладнюється розривом сухожилля.

**З боку репродуктивної системи:** імпотенція, гінекомастія, розлади статевої функції.

**З боку судин:** припливи, артеріальна гіпертензія, інсульт.

**Загальні порушення:** загальне нездужання, слабкість, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, гарячка, виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при довгостроковому лікуванні.

**Лабораторні дослідження:** підвищення рівня трансаміназ, креатинфосфокінази (КФК) у сироватці крові, гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, позитивна реакція на білі кров'яні тільця у сечі.

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери в картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Метро Фармасьютикалс Приват Лімітед Metro Pharmaceuticals Private Limited



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

UnitII, Q-Рoad, Фазе IV, GIDC, Вадхван сiтi, Сурендранагар, Гуджарат, ІН 363 035, Індія/  
UnitII, Q-Road, Phase IV, GIDC, Wadhwancity, Surendranagar, Gujarat, IN 363 035, India

**Заявник.**

Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія/MiliHealthcareLimited Great Britain

**Місцезнаходження заявника.**

Файрфакс Хаус 15,Фалвуд Плейс, Лондон, WC1V 6AY, Велика Британія/  
Fairfax House 15, Fulwood Place, London, WC1V 6AY, Great Britain.