

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## АМВАСТАН (AMVASTAN)

### **Склад:**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію 10,338 мг або 20,675 мг, або 41,35 мг, або 82,7 мг, що еквівалентно 10 мг або 20 мг, або 40 мг, або 80 мг аторвастатину;

*допоміжні речовини:* полісорбат; гідроксипропілцелюлоза; кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; барвник білого кольору Opadry YS-1-7040 White (склад барвника: гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), тальк).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

- для 10 мг, 20 мг та 40 мг: білі, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;
- для 80 мг: білі, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом методом тиснення «bilin» з одного боку.

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка*

Амвастан являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський препарат. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктази. Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – ранній етап біосинтезу холестерину, який обмежує швидкість його утворення.

Амвастан є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Холестерин та тригліцериди циркулюють у кровотоку у комплексі з ліпопротеїнами. Ці комплекси розділяються за допомогою ультрацентрифугування на фракції ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності), ЛППЩ (ліпопротеїни проміжної щільності), ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) та ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності). Тригліцериди (ТГ) та холестерин у печінці включаються до складу ЛПДНЩ та вивільняються у плазму крові для транспортування у периферичні тканини. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ та катаболізуються шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ. Є повідомлення про клінічні та патологоанатомічні дослідження які показують, що підвищені рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В<sub>100</sub> (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику для розвитку серцево-судинних захворювань, у той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

В експериментальних моделях у тварин Амвастан знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі шляхом інгібування печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; Амвастан також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок. Амвастан зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто групи людей, які рідко відповідають на лікування іншими гіполіпідемічними лікарськими засобами. Є повідомлення про чисельні клінічні дослідження які показали, що підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В (мембранний комплекс для холестерину ЛПНЩ) провокують розвиток атеросклерозу. Подібним чином, знижені рівні холестерину ЛПВЩ (та його транспортного комплексу – апо А) пов'язані з розвитком атеросклерозу. Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та зворотно пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ.

Амвастан знижує рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів з гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною дисліпідемією. Амвастан також знижує рівні холестерину ЛПДНЩ та ТГ, а також зумовлює нестійке підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпопротеїну А-1. Амвастан знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, апо В, тригліцеридів та ХС-не-ЛПВЩ, а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Амвастан знижує ХС-ЛПЩ у пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією.

Подібно до ЛПНЩ ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, у тому числі ЛПДНЩ, ЛПЩ та рештки, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі крові часто виявляються у тріаді з низькими рівнями ХС-ЛПВЩ та маленькими часточками ЛПНЩ, а також у сполученні з неліпідними метаболічними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Не було послідовно доведено, що загальний рівень тригліцеридів плазми як такий є незалежним фактором ризику для розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, не було встановлено незалежного впливу підвищення рівня ЛПВЩ або зниження рівня тригліцеридів на ризик коронарної та серцево-судинної захворюваності та летальності.

Амвастан, як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активними у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза препарату, на відміну від системної концентрації препарату, краще корелює зі зменшенням рівня холестерину ЛПНЩ. Індивідуальний підбір дози препарату слід здійснювати залежно від терапевтичної відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Фармакокінетика.*

**Всмоктування.** Амвастан швидко абсорбується після перорального прийому та максимальні його концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози препарату Амвастан. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність препарату пов'язують з передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського препарату приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи з показників  $C_{max}$  та AUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається Амвастан з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для  $C_{max}$  та AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Розподіл.** Середній об'єм розподілу препарату Амвастан становить приблизно 381 літр. Понад 98 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити. На підставі спостережень у щурів вважається, що Амвастан здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

**Метаболізм.** Амвастан інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окислення. При дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню препаратом Амвастан. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму препарату Амвастан цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеними концентраціями препарату Амвастан у плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

**Екскреція.** Амвастан та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/чи позапечінкового метаболізму, однак цей препарат, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення препарату Амвастан з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через внесок активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

### Популяції хворих

**Пацієнти літнього віку.** Концентрації препарату Амвастан у плазмі є вищими (приблизно 40 % для  $C_{max}$  та 30 % для АUC) у здорових пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих людей. Опубліковані дані про проведені клінічні дослідження свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими людьми (див. розділ «Особливості застосування»).

**Діти.** Фармакокінетичні дані для групи пацієнтів дитячого віку відсутні.

**Стать.** Концентрації препарату Амвастан у плазмі крові жінок відрізняються від концентрацій у плазмі чоловіків (приблизно на 20 % вище для  $C_{max}$  та на 10 % нижче для АUC). Однак, немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Амвастан у чоловіків та жінок.

**Порушення функції нирок.** Захворювання нирок не мають впливу на концентрації препарату Амвастан у плазмі крові або зниження ХС-ЛПНЩ, а отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушеннями функції нирок непотрібне (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

**Гемодіаліз.** Не зважаючи на те, що у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс препарату Амвастан, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

**Печінкова недостатність.** Концентрації препарату Амвастан у плазмі помітно підвищені у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників  $C_{max}$  та АUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення показників  $C_{max}$  та АUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1.

Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна АUC*	Зміна $C_{max}$ *
**Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг один раз на добу впродовж 28 днів	□ □ □ □ □ раз	□ □ □ □ □ раз
**Типранавір 500 мг двічі на добу /ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	□ □ □ □ □ раз	□ □ □ □ □ раз
**Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	□ □ □ □ □ раз	□ □ □ □ □ раз
**, ***** Саквінавір 400 мг двічі на добу/ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	□ 3,9 раз	□ 4,3 раз
**Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	□ 4,4 раз	□ 5,4 раз
**Дарунавір 300 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	□ 3,4 раз	□ 2,25 раз
**Ітраконазол 200 мг 1 р/добу, 4 дні	40 мг РД	□ 3,3 раз	□ 20 %
**Фосампренавір 700 мг двічі на добу /ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	□ 2,53 раз	□ 2,84 раз
**Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	□ 2,3 раз	□ 4,04 раз
**Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	□ 74 %	□ 2,2 раз
**Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу***	40 мг 1 раз на добу	□ 37 %	□ 16 %
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	□ 51 %	Без зміни

Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 33 %	<input type="checkbox"/> 38 %
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 15 %	<input type="checkbox"/> 12 %
Циметидин 300 мг 1 раз на добу, 4 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	<input type="checkbox"/> Менше ніж 1 %	<input type="checkbox"/> 11 %
Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	Не визначено	<input type="checkbox"/> 26 %****
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	<input type="checkbox"/> 33 %	<input type="checkbox"/> 34 %
Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	<input type="checkbox"/> 41 %	<input type="checkbox"/> 1 %
**Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) *****	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 30 %	<input type="checkbox"/> 2,7 раза
**Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами)*****	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 80 %	<input type="checkbox"/> 40 %
**Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 35 %	<input type="checkbox"/> Менше ніж 1 %
**Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 3 %	<input type="checkbox"/> 2 %
**Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 2,30 разу	<input type="checkbox"/> 2,66 раза

- \* Дані, зазначені як зміна у х разів, являють собою просте співвідношення між випадками одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто 1-кратний = без зміни). Дані, зазначені у % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні аторвастатину окремо (тобто, 0 % = без зміни).
- \*\* Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
- \*\*\* Повідомлялося про більші підвищення AUC (до 2,5 раз) та/або  $C_{max}$  (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку 0,75-1,2 літра на добу або більше).
- \*\*\*\* Поодинокий зразок, взятий через 8-16 годин після прийому дози препарату.
- \*\*\*\*\* Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування аторвастатину після застосування рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові.
- \*\*\*\*\* Доза комбінації препаратів саквінавір + ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні клінічних умов і мовірно, буде вищим, ніж те, яке спостерігалось у цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат у найнижчій необхідній дозі.

Таблиця 2.

*Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів*

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	Зміна AUC	Зміна $C_{max}$
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Антипірін, 600 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 3 %	↓ 11 %
80 мг 1 раз на добу впродовж 14 днів	** Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	<input type="checkbox"/> 15 %	<input type="checkbox"/> 20 %
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу , 2 місяці – норетистерон 1 мг – етинілестрадіол 35 мкг	<input type="checkbox"/> 28 %	<input type="checkbox"/> 23 %
		<input type="checkbox"/> 19 %	<input type="checkbox"/> 30 %
10 мг раз на добу	Типранавір 500 мг 2 рази на добу /ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	Без зміни	Без зміни

10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	<input type="checkbox"/> 27 %	<input type="checkbox"/> 18 %
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу /ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	Без зміни	Без зміни

**\*\***Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

#### *Запобігання серцево-судинним захворюванням*

Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Амвастан показаний для:

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

Для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат Амвастан показаний для:

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

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Амвастан показаний для:

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

#### *Гіперліпідемія*

Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи Іа та Іб за класифікацією Фредріксона).

Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона).

Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.

Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні.

Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

- а) холестерин ЛПНЩ залишається  190 мг/дл або
- б) холестерин ЛПНЩ  160 мг/дл та:
  - у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
  - два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

### **Протипоказання.**

Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

### **Особливості застосування.**

#### *Скелетні м'язи*

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

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як болі у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими препаратами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP3A4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ) підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується наступними ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з дифузними міалгіями, болісністю або слабкістю м'язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід порекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м'язах, болісності або слабкості м'язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури або якщо ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому препарату Амвастан. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію. Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С телапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимикотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препарату Амвастан та похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимикотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

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

Терапію препаратом Амвастан слід тимчасово або повністю припинити у будь-якого пацієнта з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактору ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судомні).

#### *Порушення функції печінки*

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки.

Перед тим як розпочинати терапію препаратом Амвастан, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постстресстраційні 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 Амвастан слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Амвастан слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Амвастан протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Ендокринна функція*

Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози у сироватці крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі й препарату Амвастан.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію надниркових та/або гонадних стероїдів. Є повідомлення про клінічні дослідження, які показали, що Амвастан не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає, та й чи взагалі впливає на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими препаратами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

#### *Застосування пацієнтам з нещодавними випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки*

Є повідомлення про підвищення частоти випадків нелетального геморагічного інсульту при застосуванні аторвастатину. Повідомлень про підвищення частоти випадків летального геморагічного інсульту при застосуванні аторвастатину немає.

Не спостерігалось жодної загальної відмінності у безпеці та ефективності препарату між літніми пацієнтами та молодшими пацієнтами, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів.

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

#### *Печінкова недостатність*

Амвастан протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, включаючи стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

#### *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 родинному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або вживанні великих кількостей алкоголю.

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

Підвищення рівня препарату у плазмі крові, можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим популяціям пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

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

#### *Вимірювання рівня креатинінази*

Рівень креатинінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити розшифрування результатів. Якщо на початковому 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 випадку 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 або початку лікування альтернативним статином за умови застосування мінімальної можливої дози препарату та ретельного нагляду за станом пацієнта.

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

#### *Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами*

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СУР3А4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські препарати (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СУР3А4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно призначати аторвастатин та фузидову кислоту, тому варто розглянути можливість тимчасової відміни аторвастатину на період лікування фузидовою кислотою.

#### *Інтерстиціальна хвороба легенів*

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

#### *Наповнювачі*

До складу препарату Амвастан входить лактози моногідрат. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. 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 декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Амвастан можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.



### *Обмеження застосування*

Немає даних досліджень застосування Амвастану за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів є підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона).

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

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СYP 3A4 (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

*Потужні інгібітори СYP 3A4.* Амвастан метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування препарату Амвастан з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 3 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на СYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавіридином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 3).

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 3). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

*Грейпфрутовий сік.* Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

*Кларитроміцин.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Амвастан у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки препарату Амвастан (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Амвастан у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Комбінація інгібіторів протеаз.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Амвастан з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром порівняно із застосуванням тільки препарату Амвастан (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапревір, слід уникати одночасного застосування із препаратом Амвастан. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Амвастан не повинна перевищувати 20 мг та застосовувати їх з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза препарату Амвастан не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується

проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Амвастан у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, у пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза препарату Амвастан перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату Амвастан у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки препарату Амвастан (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Амвастан та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 2 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 3.

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

<i>Препарати, що взаємодіють</i>	<i>Медичні рекомендації щодо застосування</i>
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір) Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу

\*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

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

*Інші фібрати.* Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, Амвастан слід застосовувати з обережністю при сумісному використанні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.* Одночасне застосування препарату 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 препарату Амвастан з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові.

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

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

**Антациди.** Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

**Колестипол.** Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного з цих препаратів окремо.

**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 3). 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 3).

**Езетиміб.** Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

**Фузидова кислота.** Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміолізу). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може потребуватися тимчасове призупинення лікування аторвастатином.

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

**Пероральні контрацептиви.** Одночасне застосування препарату Амвастан з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає Амвастан.

**Варфарин.** Амвастан не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні у пацієнтів, які проходили довготривале лікування варфарином.

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

**Інші лікарські засоби.** Є повідомлення про клінічні дослідження, які показали, що одночасне застосовування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естроген-замісної терапії не супроводжувалось клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

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

#### **Вагітність.**

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

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

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину у період вагітності не проводилось. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції до статинів. При проспективному спостереженні приблизно 100 випадків вагітностей у жінок, які лікувалися іншими препаратами групи статинів, частота випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних смертей/мертвонароджень не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. Однак, це дослідження могло тільки виключити 3-4-кратне підвищення ризику вроджених аномалій розвитку плода порівняно з фоновою частотою. У 89 % цих випадків лікування препаратом розпочиналося до вагітності та припинялося під час I триместру після виявлення вагітності.

#### *Період годування груддю.*

Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає у грудне молоко. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування препаратом Амвастан, не слід годувати груддю своїх немовлят (див. розділ «Протипоказання»).

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

Здійснює дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

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

Рекомендована початкова доза препарату Амвастан становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату Амвастан знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози препарату Амвастан слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Амвастан слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

*Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років)*

Рекомендована початкова доза препарату Амвастан становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія*

Доза препарату Амвастан для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Амвастан слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

*Одночасна гіполіпідемічна терапія*

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

*Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок*

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Амвастан; отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушенням функції нирок непотрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

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

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

### **Діти.**

Відомі дані про дослідження безпеки та ефективності аторвастатину для пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією у контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до пацієнтів, які отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату більше 20 мг. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування аторвастатином (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Застосування в окремих групах пацієнтів»).

Немає даних щодо застосування аторвастатину у контрольованих клінічних дослідженнях, які б включали пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років.

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

### **Передозування.**

Специфічного лікування передозування препаратом Амвастан немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного підсилення кліренсу препарату Амвастан за допомогою гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

Є повідомлення про п'ять найбільш поширених небажаних реакцій у пацієнтів, які отримували лікування препаратом аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату: міалгія, діарея, нудота, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та печінкових ферментів.

Також, до небажаних реакцій, про які є дані, належать:

*загальні порушення:* відчуття нездужання, пірексія;

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

*з боку скелетно-м'язової системи:* м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шії, набрякання 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 побічних реакцій за частотою виникнення класифікують за категоріями 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: шкірні висипання, свербіж, алопеція; рідкісні: ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

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

Розлади системи крові та лімфатичної системи: рідкісні: тромбоцитопенія.

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

Розлади 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.

**Термін придатності.** 3 роки.

### Умови зберігання.

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

### Упаковка.

Для 10 мг, 20 мг та 40 мг: 10 таблеток у блістері; 3 блістери у картонній коробці.

Для 80 мг: 6 таблеток у блістері; 5 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### Виробник.

Білім Ілач Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина.

Bilimlac San. ve Tic. A.S., Turkey.

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

Коджаелі ситі, Гебзе дістрікт, Гебзе Організе Санаї Болгеші, 1900 Сокак, №1904, Туреччина.

Kocaeli sity, Gebze district, Gebze Organize Sanayi Bolgesi, 1900 Sokak, №1904, Turkey.

### Заявник.

РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія.

ROTAPHARMLIMITED, United Kingdom